

**DIE WIRKUNG VON BETA-PYRIDYLCARBINOL
AUF DEN GLUCOSE-, INSULIN-,
FREIE FETTSÄURE-, TRIGLYCERID-
UND KALIUMSPIEGEL IM SERUM UNTER
PARENTERALER GLUCOSEBELASTUNG
BEI STOFFWECHSELGESUNDEN MENSCHEN**

Hans Schrauder

1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Uni-
versität München

Direktor: Prof.Dr.W.Seitz

DIE WIRKUNG VON BETA-PYRIDYLCARBINOL AUF
DEN GLUCOSE-, INSULIN-, FREIE-FETTSÄURE-,
TRIGLYCERID- UND KALIUMSPIEGEL IM SERUM
UNTER PARENTERALER GLUCOSEBELASTUNG BEI
STOFFWECHSELGESUNDEN MENSCHEN



Inaugural-Dissertation zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin ver-
faßt und einer Hohen Medizinischen Fakul-
tät der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

Vorgelegt von
H a n s S c h r a u d e r
aus Hirschaid bei Bamberg

München 1972



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.N.Zöllner

Mitberichterstatter: Prof.Dr.W.Seitz

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.XI.1972

Seit mehr als 35 Jahren findet die Nicotinsäure in der Therapie praktische Anwendung (52). Sie bzw. ihre verwandten Verbindungen sind vorwiegend als gefäßerweiternde und durchblutungsfördernde Mittel in Gebrauch. Seit ALTSCHUL und Mitarbeiter die cholesterinsenkende Wirkung der Nicotinsäure erkannten (1), wird sie auch zunehmend zur Normalisierung erhöhter Cholesterinspiegel angewendet.

Lipidstoffwechselstörungen zeigen häufig eine Koinzidenz mit Diabetes, Diabetes wiederum hat als eine der häufigsten Komplikationen arteriosklerotische Gefäßveränderungen zur Folge. So ist das Vorliegen zahlreicher Arbeiten, die sich mit einer der wichtigsten "Nebenwirkungen" der Nicotinsäure, nämlich der auf den Kohlenhydratstoffwechsel, beschäftigen, kein Zufall. Dabei sprechen die Ergebnisse der meisten Untersuchungen bei chronischer Anwendung dieses Medikamentes für eine Verschlechterung der Glucosetoleranz*. Ihnen stehen Beobachtungen an Tieren und am Menschen gegenüber, die im akuten Versuch eine Verbesserung der Glucoseverwertung nach Nicotinsäureapplikation erkennen ließen*. Diese Widersprüche konnten bisher nicht geklärt werden. Diese Arbeit hat es sich deshalb zur Aufgabe gemacht, zu untersuchen, ob und wie diese Extreme miteinander vereinbar sind. Als Mittelweg schien der subakute Versuch für eine Aufklärung der sich widersprechenden Ergebnisse geeignet. Die Frage lautete somit: Wie verhält sich der Glucose- und Insulinspiegel unter intravenöser Verabreichung von β -Pyridylcarbinol (Alkohol der Nicotinsäure) bei parenteraler mehrstündiger Glucosebelastung?

* Bezüglich der Literatur wird auf die Diskussion verwiesen

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

I. Material und Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an 20 normalgewichtigen (im Mittel 71,5 kg) Studenten im Alter von 22 bis 39 Jahren (im Durchschnitt 26,3 Jahren) durchgeführt. Auf Grund von Anamnese und einfacher Kreislaufparameter waren alle Versuchspersonen als gesund anzusehen. Lediglich bei einer war ein Elternteil Diabetiker.

Nach zehn- bis zwölfstündigem Fasten hatten die Versuchspersonen eine Stunde vor Versuchsbeginn ein bis zwei Liter ungesüßten Brombeer- oder Kamillentee getrunken, um zu Versuchsbeginn bereits eine gleichmäßig starke Diurese zu erreichen. Ab 30 Minuten vor Versuchsbeginn lag der Proband unter möglichst strenger Einhaltung von Grundumsatzbedingungen auf einer Liege und durfte während des Versuches nur alle halbe Stunde zum Entleeren der Blase aufstehen. Im Harn wurden bestimmt: Zeitvolumen, spezifisches Gewicht, Glucosekonzentration und Kalium. Die Blutproben wurden aus einer Braunüle in der rechten Kubitalvene zu folgenden Zeitpunkten entnommen: 0, 5, 15, 30 und 45 Minuten, dann jeweils in halbstündigen Intervallen. Zusätzliche Proben wurden 5, 10 und 15 Minuten nach β -Pyridylcarbinol-Injektion (meist 285 Minuten nach Versuchsbeginn) abgenommen (Abweichungen hiervon können den Tabellen bzw. Abbildungen entnommen werden). Sie wurden sofort zentrifugiert. Serumglucose und freie Fett-

säuren wurden meist am gleichen Tag bestimmt. Serum zur Bestimmung der Triglyceride wurde 24 Stunden bei -24°C eingefroren. Die Insulinproben befanden sich bis zur Auswertung bis zu vier Wochen in der Tiefkühltruhe. In die linke Kubitalvene pumpte eine stufenlos einstellbare Infusionsmaschine (Fa. Havard Apparatus Company, Dover, Mass., USA) kontinuierlich eine 10%ige elektrolytfreie Glucose- oder Fructoselösung mit der Zufuhrtrate 0.5, 1.0 und 1.5 g/kg/h. Die Infusionsdauer erstreckte sich meist über sechs oder sieben Stunden. Im "steady state" der Blutglucose wurden in eine Vene der rechten Hand innerhalb von zwei Minuten 200 mg β -Pyridylcarbinol* injiziert. In einem Versuch wurden 1000 mg β -Pyridylcarbinol innerhalb einer Stunde über eine zweite Motorpumpe in eine Vene des linken Unterarms infundiert, während in einem anderen 100 mg Nicotinsäure in einer Minute appliziert wurden. Als Placebolösung dienten in zwei Versuchen 10 ml des Lösungsmittels der handelsüblichen Zubereitung von β -Pyridylcarbinol. Einen Überblick über alle Versuche -einschließlich der mit Variationen in der Versuchsanordnung- gibt Tab. 1 (S. 4); in Klammern Versuche mit schwerwiegenden Nebenwirkungen.

* Ronicol^R (Hoffmann-La Roche, Grenzach)

Tab. 1

Art der Infusion (g/kg/h)	200 mg β -Py.c.*	100 mg NA**	10 ml Placebo	kein Medikament	Besondere Variationen 1000 mg β -Py.c. über 1 h	2 g Glucose pro kg/h innerh. 1 h
keine Infusion	2					
Glucose:						
0.5 g	2		1	1		
1.0 g	5	(1)			1	1
1.5 g	2 (1)		1	1		
Fructose:						
1.0 g	1					
1.5 g	1					

Zusatz:

Wegen der geringeren Nebenwirkungen (44) wurde statt der Nicotinsäure (mit Ausnahme eines Versuches) β -Pyridylcarbinol, der Alkohol der Nicotinsäure, verwendet. Da β -Pyridylcarbinol mit erheblicher Geschwindigkeit (41) zu Nicotinsäure oxydiert wird - die maximale Umsatzrate beträgt etwa 0,5 μ Mol/g Leber/Minute (40)- , darf man annehmen, "daß die wirksame Substanz des β -Pyridylcarbinols letztlich die Nicotinsäure selbst ist" (10). "Da der Alkohol in vivo schnell zu Nicotinsäure oxydiert wird, sind unsere Ergebnisse auch für den Effekt der Nicotinsäure repräsentativ" (49).

* β -Py.c. = β -Pyridylcarbinol

** NA = Nicotinsäure

II. Bestimmungsmethoden

Die Bestimmung der Blutglucose erfolgte enzymatisch nach der Glucose-Oxidase-Methode mit der Biochemica-Test-Combination Nr. 15983 der Fa. Boehringer-Mannheim (47).

Die Glucose im Urin wurde enzymatisch nach der Hexokinase-Methode mit der Biochemica-Test-Combination Nr. 15931 der Fa. Boehringer-Mannheim (47) bestimmt.

Das radioimmunologisch meßbare Insulin wurde mit der Doppelantikörpermethode nach HALES und RANDLE (19) mit der "Insulin immunoassay method" des Radiochemical Centre Amersham, England, bestimmt.

Die Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren (freien Fettsäuren) erfolgte titrimetrisch nach DOLE in der Modifikation nach TROUT et al. (53).

Die Triglyceride wurden über Glycerid-Glycerin mit der photometrischen Methode nach EGGSTEIN und KREUTZ mit der Biochemica-Test-Combination Nr. 15989 der Fa. Boehringer-Mannheim bestimmt (15, 16).

Die Cholesterinbestimmung wurde mit dem Autoanalyser des Klinikzentrallabors ausgeführt.

Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch bestimmt.

ER G E B N I S S E

Subjektive Beobachtungen nach Injektion von

β -Pyridylcarbinol

Die bereits von anderen Autoren (4, 6, 12, 28, 34, 50, 55) beschriebenen Nebenwirkungen konnten auch von uns beobachtet werden (sowohl ohne als auch mit Glucose- oder Fructoseinfusion). Sie äußerten sich als mit Brennen und Prickeln beginnende Rötung des Gesichtes; diese unangenehmen Nebenerscheinungen setzten sich dann zephalopedal (55) fort. Manche Versuchspersonen schilderten sie als Sonnenbrandgefühl. Auffällig war die stärkere Beteiligung des Kopfes -manche Versuchspersonen gaben leichten Kopfschmerz, Stauungsgefühl und Pulsieren im Kopf an-, während die unteren Extremitäten nicht so stark betroffen waren. Von mehreren Probanden wurde über Hitzegefühl um den Bauch, "drückendes, unbestimmtes und flaues Gefühl" in der Magengrube bis Magenschmerzen berichtet. Zu den selteneren Beschreibungen gehörten drückendes Gefühl im Rachen, trockene Haut, Speichelfluß, Schwellung der Nasenschleimhaut, Kitzeln in der Nase, erschwertes Durchatmen und vorübergehender Reizhusten. Im allgemeinen verebbten diese Erscheinungen fast durchwegs innerhalb von 30 Minuten post injectionem.

Bei der kontinuierlichen Infusion von 1000 mg β -Pyridylcarbinol über eine Stunde setzten die ersten Anzeichen dieser Art erst nach zehn Minuten ein, ver-

flüchtigten sich aber schon zehn Minuten vor Beendigung der Infusion.

Die Blutproben waren jeweils nach der Applikation des Medikamentes leichter zu entnehmen, da Blutgerinnsel seltener die Braunüle verstopften. Das Blut erschien dünnflüssiger und heller (stärker arterialisiert, 21, 32).

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Zwei Versuche wurden wegen der erheblichen Begleiterscheinungen nicht zur Auswertung herangezogen. Dabei handelte es sich bei der einen Versuchsperson um einen Studenten, der zum zweiten Mal als Versuchsperson diente, bei gleichen Versuchsbedingungen mit Ausnahme einer höheren Glucosebelastung (1.5 g/kg/h; im ersten Versuch: 1.0 g/kg/h). Drei Minuten nach der intravenösen Verabreichung von 200 mg β -Pyridylcarbinol in zwei Minuten verspürte der Proband ein Kribbeln hinter dem Sternum, dem kurz darauf galliges Erbrechen folgte. Eine Temperaturkontrolle ergab Fieber von 39°C, begleitet von starkem Kältegefühl bis leichtem Schüttelfrost. Nach 100 Minuten erbrach der Proband erneut. Zum Versuch kam er mit leichtem Schnupfen bei gleichzeitig vergrößerter linker Tonsille. Nach Injektion von einer Million Einheiten Penicillin stellte sich eine allmähliche Besserung ein. Die Pyrogentestung der zugeführten Glucose verlief negativ.

Die andere Versuchsperson erhielt während einer Glucosebelastung von 1.0 g/kg/h 200 mg Nicotinsäure i.v. in einer Minute. Sechs Minuten nach der Injektion wurde ein Blutdruck von 150/85 mm Hg und ein gleichzeitiger Puls von 76/Minute gemessen. In der siebenten Minute erlitt der Proband dann ganz plötzlich einen Kreislaufkollaps, begleitet von 1-minütiger Bewußtlosigkeit. Durch die üblichen Schockmaßnahmen kam es rasch zum Blutdruckanstieg. Nach dem Kollaps war das vorher über den ganzen Körper recht intensiv aufgetretene Brennen fast völlig verschwunden.

1. Blutglucose und Seruminsulin bei β -Pyridylcarbinol-Injektion

- a) bei i.v. Injektion von β -Pyridylcarbinol nach 1-stündiger Beobachtungszeit (nüchterne Versuchspersonen).

Bei nüchternen, eine Stunde bis zur Injektion von β -Pyridylcarbinol ruhig liegenden Versuchspersonen (n=2) veränderte sich der Blutglucosespiegel nach Injektion nur gering. In einem Versuch fiel der Blutzucker fünf Minuten nach der Injektion von 88,2 mg/100 ml auf 82,1 mg pro 100 ml ab, lag aber in weiteren fünf Minuten wieder bei 88,8 mg/100 ml, und fiel dann bis eine Stunde post injectionem allmählich auf 77,6 mg/100 ml. Am Versuchsende lag der Wert um 3,9 mg/100 ml über dem zu Versuchsbeginn und 5,6 mg/100 ml unter dem zum Zeitpunkt der Injektion (Abb. 1).

Das zu denselben Zeitpunkten bestimmte Insulin zeigte keine nennenswerten Veränderungen. Während der ganzen Beobachtungszeit lag es zwischen 18 und 22 $\mu\text{E/ml}$ (Abb. 1, Tab. 2). Im zweiten Versuch unter gleichen Bedingungen stieg die Blutglucose bis zu einem Maximum (96,6 mg pro 100 ml) 30 Minuten nach der Injektion an. Von hier aus fiel sie bis zum Versuchsende auf 86,2 mg/ 100 ml (Tab. 2).

b) bei parenteraler Glucosezufuhr mit Zufuhrraten von 0.5, 1.0 und 1.5 g/kg/h.

Allgemeine Vorbemerkung zu den Glucoseinfusionen:

Die Anstiegssteilheit zu Beginn einer Infusion und der folgende maximale Gipfel der Blutglucose stehen in Abhängigkeit von der Zufuhrrate. Das "steady state" der Blutglucose, das sich nach dem initialen Maximum allmählich einpendelt, wird nach ca. 3 Stunden erreicht. Glucosezufuhrrate und das Niveau des "steady state" stehen gleichfalls in engem Zusammenhang.

I. Glucosebelastung mit 0.5 g/kg/h

Bei einer Zufuhrrate von 0.5 g Glucose/kg/h ($n=2$) erfolgte jeweils ein deutlicher Glucoseanstieg nach der β -Pyridylcarbinol-Injektion (+ 26%). Die Differenz zum unmittelbar vor der Injektion bestimmten Wert betrug im Durchschnitt 28 mg/100 ml. Nach weiteren 30 Minuten spielte sich der Blutzuckerspiegel wieder auf Werte vor der Injektion (um 106 mg/100 ml) ein (Abb. 2, Tab. 3).

Die Mittelwertskurve des Insulins stieg vom Zeitpunkt der β -Pyridylcarbinol-Injektion an bis fünf Minuten danach von 26 auf 79 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Weitere zehn Minuten später bewegte sich der Insulinspiegel wieder etwa im gleichen Niveau wie vor der Injektion (Abb. 2, Tab. 3).

Zum Vergleich ein Placeboversuch: Bei Injektion von zehn Millilitern der Placebolösung traten die beschriebenen Beobachtungen nicht ein (Tab. 3a).

II. Glucosebelastung mit 1.0 g/kg/h

Vergleicht man die Mittelwertskurve ($n=5$) dieser Glucosezufuhr rate mit der von 0.5 g Glucose/kg/h ($n=2$), so zeigten beide einen maximalen Glucoseanstieg nach 30 Minuten post injectionem. Unterschiede bestanden aber einerseits in einem höheren absoluten Glucoseanstieg bezüglich des Wertes unmittelbar vor der β -Pyridylcarbinol-Injektion bei höherer Glucosebelastung (Differenz: 41 mg pro 100 ml = + 27%); andererseits fiel der Blutzuckerspiegel später (nach 90 Minuten) auf das Niveau vor der Injektion (siehe Abb. 3).

Entsprechende Vergleiche ließen sich bei den Insulinkurven ziehen. Die aus vier Versuchen gemittelte Insulinkurve stieg, wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, etwa parallel zur Blutglucose an, erreichte ihr Maximum fünf Minuten nach der Injektion mit 607 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Die Differenz zum Mittelwert prae injectionem betrug 204 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Bis 30 Minuten nach der Injektion war der Insulinspiegel

allmählich auf 430 $\mu\text{E}/\text{ml}$ abgefallen und hielt dieses Niveau bis zum Ende der Infusion bei.

Im Paarvergleich (t-Test nach Student) waren die Blutglucosewerte direkt vor der Injektion verglichen mit denen 30 Minuten nach der Injektion (Maximum der Blutglucose) signifikant von einander verschieden ($p < 0,05$). Die prozentuale Abweichung vom Mittelwert bewegte sich vor und nach der Injektion annähernd in gleicher Größenordnung (siehe Tab. 4). Die individuell sehr streuenden Insulinwerte machten sich bei diesen Berechnungen in starken Schwankungen der Standard- und prozentualen Abweichung vom Mittelwert bemerkbar (Tab. 4).

Die Berechnungen stützten sich auf folgende Formeln:

$$\text{Standardabweichung: } \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (M_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$$\text{Prozentuale Abweichung: } s = \frac{\sigma \cdot 100}{\text{MW}}$$

Die Signifikanzberechnung zum Vergleich zweier Versuchsgruppen erfolgte nach dem Student-t-Test:

$$t = \frac{(\bar{x}_B - \bar{x}_A)}{s} \cdot \sqrt{\frac{N_A \cdot N_B}{N_A + N_B}}$$

N_A, N_B = Zahl der Meßwerte

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N} = \text{Mittelwert}$$

S = Standardabweichung

$$S^2 = \frac{\left[x_A^2 - \frac{(x_A)^2}{N_A} + x_B^2 - \frac{(x_B)^2}{N_B} \right]}{N_A + N_B - 2}$$

III. Glucosebelastung mit 1.5 g/kg/h

Wurde β -Pyridylcarbinol im "steady state" der Blut-glucose bei einer Zufuhr rate von 1.5 g/kg/h injiziert (n=1), so entsprach der Kurvenverlauf wieder dem vorher beschriebenen. Ein Unterschied bestand wiederum im Glucoseanstieg nach der β -Pyridylcarbinol-Injektion, verglichen mit dem unter einer Glucosebelastung von 0.5 und 1.0 g/kg/h. Er betrug bei dieser Zufuhr rate 162 mg/100 ml = +71%. Der Anstieg der Blutglucose bis zum Erreichen des maximalen Gipfels dauerte ebenfalls 30 Minuten, wobei dieser den zu Infusionsbeginn erhaltenen Gipfel um 72,5 mg/100 ml übertraf. Das Niveau des "steady state" wurde bis zum Infusionsende nicht mehr erreicht (siehe Abb. 4, Tab. 5).

Das Insulin zu diesem Versuch zeigte nach der β -Pyridylcarbinol-Injektion zwei Gipfel. Der erste lag bei 30 Minuten (580 μ E/ml), der zweite bei 80 Minuten (860 μ E/ml) post injectionem. Der Insulinanstieg war zwar etwas verzögert, jedoch lagen die Werte vor der Injektion (Maximalwert 360 μ E/ml) weit unter denen nach der Injektion (Maximalwert 860 μ E/ml). Das Niveau vor der Injektion wurde bis zum Versuchsende nicht mehr er-

reicht (Abb. 4, Tab. 5).

IV. Ersatz der Glucose- durch Fructoseinfusion

Dosis: 1.0 bzw. 1.5 g Fructose/kg/h

In beiden Fällen (n= je 1) trat nach der β -Pyridylcarbinol-Injektion ein geringer, aber prompter Glucoseanstieg im Serum auf. Der Maximalwert bei 1.0 g Fructose pro kg und Stunde wurde 15 Minuten post injectionem (=86,5 mg/100 ml -Differenz vom Wert zum Zeitpunkt der Injektion = 10,2 mg/100 ml- siehe Abb. 5, Tab. 6), der Maximalwert bei 1.5 g Fructose/kg/h (=76 mg/100 ml — Differenz vom Wert zum Zeitpunkt der Injektion betrug 8,2 mg/100 ml) nach fünf Minuten erzielt (Tab. 7).

Das Insulin, das nur im Versuch mit 1.0 g Fructose/kg/h bestimmt wurde, stieg nach der Injektion von β -Pyridylcarbinol in fünf Minuten von 35 μ E/ml auf 78 μ E/ml an, und fiel in weiteren 15 Minuten wieder auf den Ausgangswert zurück (Tab. 7).

V. Vergleich des Verhaltens der Insulinausschüttung bei Erhöhung einer Glucosebelastung von 1.0 g/kg/h auf 2.0 g/kg/h über 1 Stunde mit einer β -Pyridylcarbinol-Infusion über 1 Stunde während einer Glucosebelastung von 1.0 g/kg/h.

Wurde die Glucosezufuhr von 1.0 g/kg/h während einer Stunde auf 2.0 g/kg/h (von Min. 225 bis 285) erhöht, so stieg die Blutglucose in 30 Minuten bis zu einem maximalen Gipfel von 308 mg/100 ml (von 155 mg/100 ml)

an. Ging man nach einer Stunde wieder auf die anfängliche Dosis zurück, dann fiel der Glucosespiegel wieder rasch ab. Der Insulinspiegel erreichte erst bei Beendigung der doppelten Zufuhr rate allmählich seinen höchsten Gipfel und fiel dann langsam wieder ab (Abb. 6). Wurden 1000 mg β -Pyridylcarbinol neben einer Glucosezufuhr von 1.0 g/kg/h gleichmäßig über eine Stunde infundiert, so erreichte die Blutglucose nach 20 Minuten ihren höchsten Spiegel (Anstieg von 90 auf 171,1 mg pro 100 ml). Das Seruminsulin stieg gleichzeitig mit der Blutglucose an und war nach 15 Minuten an seinem höchsten Gipfel (von 100 auf 172 μ E/ml) angelangt. Zwar war der Insulinanstieg nicht so hoch wie nach einer kurzzeitigen Injektion (2 Minuten) von 200 mg β -Pyridylcarbinol bei 1.0 g/kg/h, dafür wurde der Insulinspiegel auf diesem Niveau bis zum Versuchsende beibehalten (Abb. 7).

2. Freie Fettsäuren (unveresterte Fettsäuren)

In 14 Versuchen mit β -Pyridylcarbinol wurden die freien Fettsäuren bestimmt. Der mittlere Ausgangswert betrug 0,525 mval/l ($n=11$). Eine Glucose- oder Fructoseinfusion mit den genannten Zufuhrraten bewirkte bis zum Zeitpunkt der Injektion von 200 mg β -Pyridylcarbinol einen Abfall der freien Fettsäuren auf einen Durchschnittswert von 0,151 mval/l ($n=11$). Nach der Injektion wichen die folgenden fünf Mittelwerte (siehe Tab. 8) nur unwesentlich

(-0,016 bis -0,035 mval/l) von dem zum Zeitpunkt der Injektion ab. Bei einer gleichzeitigen β -Pyridylcarbinol-Infusion von 1000 mg über eine Stunde parallel zu einer Glucosebelastung von 1.0 g/kg/h wurde dasselbe Verhalten gefunden (n=1). Bei nüchternen Versuchspersonen (n=2) zeigten die freien Fettsäuren nach β -Pyridylcarbinol einen biphasischen Kurvenverlauf. Der Nadir lag 60 Minuten nach der Injektion, worauf ein "Rebound"-Effekt folgte (Abb. 1).

3. Triglyceride

Durch Glucose- und Fructosezufuhr konnte der Triglyceridspiegel bis zum Zeitpunkt der β -Pyridylcarbinol-Injektion durchschnittlich von 91,5 auf 63,2 mg/100 ml gesenkt werden (n=8). Durch β -Pyridylcarbinol erfuhren die Triglyceride unter diesen Versuchsbedingungen keine Veränderung mehr. Die Mittelwerte, gebildet aus den Werten zu korrelierenden Zeitpunkten nach der Injektion, wichen vom Mittelwert unmittelbar vor der Injektion nur um + 0,5 bis + 4,7 mg/100 ml ab (siehe Tab. 9).

4. Cholesterin

Die sehr streuenden Nüchternwerte fielen von Infusionsbeginn bis Versuchsende um 10 bis 40 mg/100 ml, im Mittel 30 mg/100 ml (n=7) ab. β -Pyridylcarbinol bewirkte keine merkliche Beschleunigung des Cholesterinabfalls. Auch

ohne Injektion von β -Pyridylcarbinol fiel das Cholesterin in einem Versuch (Dauer 360 Minuten) mit einer Glucosezufuhr von 1.5 g/kg/h um 45 mg/100 ml. Bei zwei nüchternen Versuchspersonen ohne Infusion fiel das Cholesterin ebenfalls um durchschnittlich 17,5 mg/100 ml innerhalb von 120 Minuten post injectionem. Alle Werte sind aus Tab. 10 ersichtlich.

5. Serumnatrium

Das Serumnatrium, das in vier Versuchen vor und nach der Verabfolgung von β -Pyridylcarbinol bestimmt wurde, bewegte sich immer im Bereich der Norm (siehe Tab. 11a).

6. Serumkalium

Das Serumkalium wurde in 15 Versuchen gemessen, darunter elf mit Injektion von β -Pyridylcarbinol. Obwohl innerhalb der Werte vor der Injektion als auch innerhalb der Werte nach der Injektion größere Schwankungen zu verzeichnen waren, ließ sich im allgemeinen von Versuchsbeginn an ein Kaliumabfall erkennen. Im Mittel fiel das Kalium bei den Glucoseinfusionen bis zur Injektion des Medikamentes um 0,52 mval/l ($n=6$). Der Mittelwert bei der Injektion lag bei 3,93 mval/l ($n=6$), 135 Minuten danach im Durchschnitt bei 3,83 mval/l ($n=3$). Die übrigen Mittelwerte sind der Tab. 11 zu entnehmen.

7. Urin

Das Volumen des halbstündig entleerten Urins wurde bei allen Versuchspersonen gemessen. Das Verhalten des Urinzeitvolumens sei, nach Glucosezufuhrraten getrennt, mit und ohne β -Pyridylcarbinol dargestellt.

- a) Bei einer Zufuhr rate von $0.5 \text{ g Glucose/kg/h} = 5 \text{ ml/kg/h}$ wurde in zwei Versuchen β -Pyridylcarbinol injiziert. Diesen wurde ein Placeboversuch gegenübergestellt (Abb. 8, Tab. 12).

Wie die Abb. 8 zeigt, bestand zum Zeitpunkt der Placeboapplikation ein Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitszufuhr und -ausscheidung. Die Placebolösung änderte an diesem "steady state" nichts (von kleinen Schwankungen wegen des unterschiedlichen Restharnvolumens nach jeder Blasenentleerung abgesehen).

Wurde die Placebolösung durch Injektion von 200 mg β -Pyridylcarbinol i.v. ersetzt ($n=2$), so verminderte sich bei einer Versuchsperson die Harnmenge rapid von 250 ml vor der Injektion auf 20 ml in der ersten, 15 Minuten nach der Injektion beginnenden Sammelperiode (Abb. 9). Die entsprechenden Volumina der anderen Versuchsperson waren 220:10 ml (Tab. 12). Eine stufenweise Steigerung der Urinproduktion trat erst nach 1-2 vollständigen Sammelperioden post injectionem ein. Eine ähnlich hohe Urinmenge wie vor der Injektion wurde während der Versuchszeit nicht mehr entleert (Abb. 9). Das spezifische Gewicht stieg von 1001 vor

- auf 1007 135 Minuten nach der Injektion ($n=1$).
- b) Wurde β -Pyridylcarbinol bei einer Glucoseinfusion von $1.0 \text{ g/kg/h} = 10 \text{ ml/kg/h}$ ($n=5$) injiziert, so wurde das "steady state" des Harnflusses im Prinzip wie vorher beschrieben beeinflusst, teilweise aber sogar soweit, daß kein Harn mehr entleert werden konnte (Abb. 10, Tab. 13).
- c) Vergleichbar lagen die Verhältnisse bei einer Glucosebelastung von $1.5 \text{ g/kg/h} = 15 \text{ ml/kg/h}$ (Tab. 14).
- d) Bei der variierten Versuchsanordnung, bei der nach 285-minütiger Glucoseinfusion von 1.0 g/kg/h gleichzeitig über eine zweite Infusionspumpe 1000 mg β -Pyridylcarbinol kontinuierlich während einer Stunde zugeführt wurden, verhielt sich die Urinausscheidung folgendermaßen: Die erste Urinportion 15 Minuten nach Anlegen der β -Pyridylcarbinol-Infusion lag noch auf gleicher Höhe wie die unmittelbar davor liegende Harnmenge (335 ml). Für die nächsten 90 Minuten (= 3 Sammelperioden) konnte kein Urin gewonnen werden. Die nächstfolgende Harnmenge betrug dann 440 ml. Während der restlichen Versuchszeit blieb ein kompensierender, überschießender Harnfluß aus (Abb. 11).
- e) Wurde statt einer Glucose- eine Fructoseinfusion von $1.0 \text{ g/kg/h} = 10 \text{ ml/kg/h}$ ($n=1$) oder $1.5 \text{ g/kg/h} = 15 \text{ ml pro kg und Stunde}$ ($n=1$) zugeführt, so kam die Restriktion der Urinausscheidung nicht so deutlich zum Ausdruck. Die Differenz einer vollen Sammelperiode vor,

zur ersten vollen Sammelperiode nach der Injektion, betrug 155 ml (10 ml/kg/h) bzw. 180 ml (Tab. 15).

8.) Kaliumausscheidung im Urin

Die Kaliumausscheidung wurde bei vier Versuchen bestimmt. Dabei konnte im Durchschnitt jeweils der vor der β -Pyridylcarbinol-Injektion gemessene Kaliumwert im Mittel (auf alle Sammelperioden verteilt) auch nach der Injektion wieder ausgeschieden werden. Dies bedeutet: war in einer oder zwei Sammelperioden kein Urin geliefert worden, so war im nächstfolgenden Harnvolumen das entsprechende Mehrfache an Kalium enthalten (Abb. 10, 11).

9.) Urinzucker

In allen Versuchen, in denen die Glucoseausscheidung im Urin bestimmt wurde ($n=7$), zeigte sich bei den Versuchen mit Glucoseinfusionen unmittelbar vor und nach der β -Pyridylcarbinolapplikation jeweils eine etwa gleichbleibende Glucoseausscheidung (Abb. 8, 9). In dem Versuch, in dem 1000 mg β -Pyridylcarbinol über eine Stunde neben 1.0 g Glucose/kg/h kontinuierlich zugeführt wurden, erhielt nach drei anurischen Sammelperioden nach Anlegen der β -Pyridylcarbinol-Infusion (= 105 Minuten), der Urin der vierten (440 ml) 3,5 g Glucose. Verglichen mit den ausgeschiedenen Glucosemengen nach Start der Glucoseinfusion -noch kein "steady state" der Blutglucose- lag diese Menge beachtlich hoch (Tab. 16).

D I S K U S S I O N

Wurde β -Pyridylcarbinol während einer Glucoselangzeitinfusion i.v. appliziert, so stiegen Blutglucose und Seruminsulin nach der Applikation des Medikamentes entsprechend der Glucosebelastung sprunghaft an. Die Blutglucose stieg nach i.v. Verabreichung von jeweils 200 mg β -Pyridylcarbinol im "steady state" der Blutglucose bei einer Zufuhr-rate von

0.5 g/kg/h um 28 mg/100 ml (n=2)

1.0 g/kg/h um 41 mg/100 ml (n=5)

1.5 g/kg/h um 136 mg/100 ml (n=1).

Es ließ sich also -soweit dies bei den kleinen Versuchszahlen erlaubt ist- eine einfache lineare Beziehung zwischen dem Blutglucoseanstieg nach β -Pyridylcarbinol und der Zufuhr-rate ableiten.

Eine ähnliche, jedoch weniger exakte Abhängigkeit von der Glucosezufuhr-rate galt auch für den Insulinanstieg nach β -Pyridylcarbinol. Während das Seruminsulin bei lediglich nüchternen Versuchspersonen nach Injektion von 200 mg β -Pyridylcarbinol nur geringe Schwankungen zeigte (Abb. 1), stieg der Insulinspiegel nach der Injektion des Medikamentes im "steady state" der Blutglucose bei einer Glucosebelastung von

0.5 g/kg/h um 58 uE/ml

1.0 g/kg/h um 204 uE/ml

1.5 g/kg/h um 360 uE/ml

Die freien Fettsäuren und Triglyceride fielen zu Beginn der Glucoseinfusion stärker ab, hielten aber nach Verabreichung des Medikamentes etwa das gleiche Niveau bei.

Versuche unter den Bedingungen der kontinuierlichen Glucoseinfusionen wurden bisher nicht ausgeführt. Die sonst vorliegende Literatur brachte z.T. sich widersprechende Ergebnisse. Von differierenden Ansichten in der Beurteilung mancher Ergebnisse abgesehen, ließen sich im allgemeinen zwei Gruppen hinsichtlich der Glucoseverwertung nach Nicotinsäure unterscheiden:

1. Verschlechterung nach Langzeitbehandlung,
2. Verbesserung nach akuter oder kurzzeitiger Anwendung dieses Medikamentes.

So stellten GURIAN und ADLERSBERG (18) auf Grund einer Arbeit von LAMMERS et al. (25) Untersuchungen bezüglich der Kohlenhydrattoleranz nach hohen Dosen von Nicotinsäure über mehrere Wochen bis zu einem Jahr an. Sie beobachteten bei fünf von sieben, z.T. hypercholesterinämischen Patienten eine variable, während der Nicotinsäureverabreichung jedoch bestehenbleibende Abnahme der Kohlenhydrattoleranz. Ihre drei Diabetesfälle vom Erwachsenentyp zeigten hingegen keine bemerkenswerten Veränderungen bei Kontrolluntersuchungen während Nicotinsäurebehandlung. Eine andere Arbeitsgruppe (4) beobachtete demgegenüber eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage bei einem Diabetiker. Über die Art des Diabetes finden sich keine Angaben. Einen

relativ hohen Prozentsatz von 56% an pathologischen Glucosetoleranzbestimmungen stellten BERGE und MOLNAR während ihrer Langzeitstudie mit Nicotinsäure fest (7). SCHREIBER fand bei einer durchschnittlichen Behandlung mit Nicotinsäure über 52 Tage bei sieben prädiabetischen und 21 diabetischen Patienten eine Besserung ihres Kohlenhydratstoffwechsels. Er erlaubte sich jedoch nicht das generelle Urteil einer Verbesserung der Stoffwechsellage, sondern führte diese auf eine "straffere Neueinstellung der völlig vernachlässigten oder infolge der Einweisungskrankheit dekompensierten Stoffwechselsituation" zurück (50). Eine andere Arbeitsgruppe (46) gab einen Prozentsatz von 31% ihrer diabetischen Patienten an, die eine Verschlechterung ihrer Stoffwechsellage während einer sechswöchigen β -Pyridylcarbinol-Behandlung erlitten. Zum Teil war eine erhebliche Steigerung des Insulinbedarfs erforderlich. Nach Absetzen der Infusionstherapie nahm der Insulinbedarf wieder ab. Diese Untersucher fanden auch eine Zunahme des Insulinbedarfs unter steigenden Dosen von β -Pyridylcarbinol. Die Ergebnisse von ZÖLLNER und GUDENZI (54) lagen mit 45% Verschlechterungen des Kohlenhydratstoffwechsels unter langdauernder Therapie mit β -Pyridylcarbinol (Ronicol^R retard) bei latenten Diabetikern in etwa der gleichen Größenordnung. Sechs hypercholesterinämische und zur Hälfte gleichzeitig mit leichtem Erwachsenenenddiabetes belastete Patienten wurden von GAUT und TAYLOR (17) während einer vier- oder mehrwöchigen Behandlung mit 900 mg Nicotinylalkohol pro die

auf ihren Glucosestoffwechsel überprüft. Sie machten die Beobachtung, daß bei den diabetischen Patienten der Blutzucker stufenweise parallel zum Abfall des Cholesterins anstieg. In gleicher Weise verhielt sich der Blutzucker bei den Patienten mit normalen Glucosetoleranztesten vor Behandlungsbeginn. Eine Überprüfung des Kohlenhydrattoleranztestes erfolgte an einem Diabetiker fünf Wochen nach Absetzen der Therapie. Sie erbrachte den gleichen Kurvenverlauf wie vor der Behandlung. Für alle übrigen Patienten galt diese Reversibilität offensichtlich ebenso. LEINWEBER et. al. (27) behandelten Gesunde, Patienten mit Arteriosklerose und diätetisch eingestellte Diabetiker mit β -Pyridylcarbinol (32 g) per infusionem über zehn Tage. Bei beiden Patientengruppen kam es nach 10-tägiger Behandlungsperiode zu einem Anstieg des Nüchternblutzuckers um durchschnittlich 36 mg/100 ml, während bei den Gesunden der Nüchternblutzucker sogar gering unter dem Ausgangsniveau lag. Bei den Arteriosklerotikern und, weniger ausgeprägt, bei den Altersdiabetikern stellte sich eine Verschlechterung des Glucoseassimilationskoeffizienten nach CONRAD bei gleichzeitiger Senkung des immunologisch meßbaren Insulins ein. 15 Arteriosklerotiker zeigten bei einer kombinierten Therapie β -Pyridylcarbinol und ein Gramm Tolbutamid nach 10-tägiger Behandlung keine Erhöhung der Nüchternblutglucosewerte gegenüber denen des ersten Tages.

Während bei der Langzeittherapie mit Nicotinsäure von den meisten Autoren im allgemeinen eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz nachgewiesen wurde, fanden andererseits nicht wenige Untersucher in akuten Versuchen am Menschen und in Tierexperimenten eine Verbesserung der Glucoseverwertung bei Anwendung dieses Medikamentes. So zog UNGER vor ca. 15 Jahren diese Verbindung als mögliches neues orales Antidiabetikum in Betracht (58). Er glaubte möglicherweise eine Verbindung gefunden zu haben, die nur am pathologischen Mechanismus der Kohlenhydratstoffwechselstörung angreift, auf Normalpersonen aber keinen Einfluß nimmt. Seine Untersuchungen schienen zunächst seine Vorstellungen zu bestätigen. Nach 50 mg Natriumnicotinat erhielt er bei zehn Normalpersonen einen Blutglucoseabfall zwischen acht und 19 mg/100 ml. Nur in einem Versuch ergab sich bei i.m. Applikation der Verbindung ein Abfall von 36 mg/100 ml. Die Erniedrigung der Blutglucose bei Diabetikern lag zwischen 16 und 84 mg/100 ml; der Abfall war nach oraler Gabe gleichmäßiger und konstanter, eine Gegenregulation innerhalb von vier Stunden nicht zu objektivieren. Eine kurz darauf folgende Nachprüfung der Ergebnisse durch eine andere Arbeitsgruppe (20) unter streng gleichen Versuchsbedingungen ergab jedoch dieselben Resultate bei Normalpersonen nach vierstündiger Beobachtung ohne Medikament, mit Natriumnicotinat sowie nach Verabreichung einer NaCl-Lösung. Der Blutzucker von Diabetikern konnte mit Natriumnicotinat um durchschnittlich 54 mg/100 ml gesenkt werden.

BERA (5), der Kaninchen 25 mg Nicotinsäure verabreichte, stellte einen deutlichen Anstieg der Blutglucose fest. Er führte die Zunahme des Glucosespiegels auf eine Adrenalin-ausschüttung zurück und wies diese im Experiment nach. Weitere Tierexperimente (30, 31, 45) bekräftigten durch die Erniedrigung der Blutglucose eine erhöhte Glucoseutili-sation nach Nicotinsäure. PINTER und PATTEE (38), die nach einer halbstündigen i.v. Infusion von 400 mg Nicotinsäure den Blutglucosespiegel 280 Minuten nach der Infusion kon-trollierten, beobachteten einen biphasischen Kurvenverlauf. Der Gipfel der Blutglucose lag bei 30 Minuten ($+17 \pm 10$ mg pro 100 ml), der niedrigste Glucosespiegel nach 190 Minu-ten (-12 ± 7 mg/100 ml). Diese Veränderungen waren signifi-kant verschieden zu den Werten vor der Infusion.

Während akuter und chronischer Verabreichung von Nicotin-säure prüfte MIETTINEN und Mitarbeiter, ob es durch Ver-änderung der Insulinsekretion zu einer Beeinflussung des Glucosestoffwechsels kommt (29). Die Ergebnisse bei chro-nischer Verabreichung stimmten mit den oben angeführten überein. Die akute Wirkung der Nicotinsäure auf die Glu-cosetoleranz wurde an fünf stoffwechselgesunden Patienten untersucht. Die Blutglucose änderte sich innerhalb 30 Mi-nuten nicht, jedoch erhöhte sich das Plasmainsulin.

BÜBER et al. (10) senkten den freien Fettsäurespiegel ihrer Versuchspersonen zwei Stunden vor jeder oralen Glu-cosebelastung mit einer β -Pyridylcarbinol-Tropfinfusion (800 mg). Sie erhielten eine Verbesserung der Glucosever-

wertung und interpretierten sie als "Modifikation der Glucosetoleranz eventuell durch eine Konkurrenz der Substrate".

Mit dem jetzigen Stand der Forschungsergebnisse bleiben viele Fragen bezüglich der Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch die Nicotinsäure ungelöst. Die Bedeutung dieser "Nebenwirkung" wird jedoch erst mit der Aufklärung des Mechanismus, der der Beeinträchtigung zugrunde liegt, in seinem vollen Ausmaß deutlich werden. Ein paar Erklärungen zu den Ergebnissen dieser Arbeit können gegeben werden.

Nachdem eine konstante Glucosezufuhr zu den strengen Versuchsbedingungen gehört, müssen innerhalb des Organismus Mechanismen in Aktion getreten sein, die einen prompten Blutglucoseanstieg nach β -Pyridylcarbinol bewirkten. In Frage kommen: Veränderungen in der Glucoseaufnahme in die Zellen, Veränderungen in der Ausscheidung und der Glycogenolyse.

Rechnerisch konnte eine völlige Unterbindung der Glucoseaufnahme durch die Zellen ausgeschlossen werden, da die Geschwindigkeit des Blutzuckeranstiegs nach der Injektion von β -Pyridylcarbinol in keinem Versuch den Wert überstieg, der sich aus Glucoseinfusionsgeschwindigkeit und sofortiger Verteilung der zugeführten Glucose im Extrazellulärraum bei völlig fehlender Utilisation ergäbe. Eine Zellpermeabilitätsänderung durch Nicotinsäure wurde jedoch nicht für ausgeschlossen gehalten (26).

Eine Änderung in der Ausscheidung konnte durch die Bestimmung der Glucose im Urin nicht festgestellt werden.

Nach BERA (5) käme ein Blutzuckeranstieg durch Adrenalin in Betracht. Dieses wurde jedoch nicht bestimmt.

Eine Glycogenolyse, wie sie in Ermangelung freier Fettsäuren zur Deckung des Energiebedarfes beschrieben wurden (1, 2), erschien eher unwahrscheinlich, denn der Freie-Fettsäure-Spiegel war auch vor der β -Pyridylcarbinol-Injektion niedrig.

β -Pyridylcarbinol ist eine ausgesprochen vasodilatatorische Substanz. Die Kreislaufgeschwindigkeit kann erheblich beschleunigt (8, 14, 32), das Kreislaufvolumen bis zu einem Mittelwert von 51% (14) gesteigert werden. Dies erfordert bei gleichbleibendem Blutdruck eine Senkung des peripheren Widerstandes (8, 57). Auch die Ausbildung arteriovenöser Shunts ist bekannt (9, 32). Wir sahen hierin eine Möglichkeit zur Erklärung des Blutzuckeranstiegs nach β -Pyridylcarbinol, indem wichtige glucoseverbrauchende Organe durch diese Shunts umgangen wurden.

Schließlich machten verschiedene Autoren (2, 3, 10, 11) den Abfall der freien Fettsäuren für den Blutglucoseanstieg nach Nicotinsäure verantwortlich. Auf Grund unserer Versuchsanordnungen waren die freien Fettsäuren längst vor Injektion von β -Pyridylcarbinol durch Lipolysehemmung durch Insulin auf ein niedriges Niveau gesenkt, das auch durch die Injektion nicht mehr verändert wurde. Energie stand in Form von Glucose genügend zur Verfügung, so daß sich be-

reits vor der Verabreichung von β -Pyridylcarbinol ein Gleichgewicht zwischen freien Fettsäuren und dem Blutzuckerspiegel einstellen konnte. Daß nach der Injektion trotzdem ein Blutglucoseanstieg zu verzeichnen war, ließ sich also auch mit dem "free fatty acid cycle" nicht erklären (42).

Inwieweit die blutzuckersteigernde Wirkung der Katecholamine in Frage kam, ließ sich nicht beurteilen, da diese nicht bestimmt wurden.

In neuerer Zeit erschienen Arbeiten, die einen Anstieg verschiedener weiterer Hormone nach Nicotinsäure zeigten. Während IRIE et al. einen Anstieg des Wachstumshormons feststellten (22, 23), fand PEREIRA nach β -Pyridylcarbinol einen signifikanten Anstieg der Plasmakorticoesterone (37). Während einer Langzeitbehandlung könnten sie sich als Gegenspieler des Insulins bemerkbar machen, und über diesem Weg eine Verschlechterung der Glucoseverwertung bewirken. Die gefäßerweiternde und durchblutungsfördernde Wirkung erfaßt zahlreiche Organe des gesamten Organismus (32). So könnte eine Insulinausschüttung durch einen "Auswascheffekt" infolge vermehrter Pankreasdurchblutung bedingt sein (56). Die drückenden und unwohlten Gefühle nicht weniger Versuchspersonen dürften wohl im Sinne einer vermehrten Durchblutung der Oberbauchorgane gewertet werden. Zwei Drittel des sezernierten Insulins beim durchströmten Rattenpankreas gehören während der zweiten Phase der Insulinsekretion dem gespeicherten Insulin an, ein Drittel

wird bei adäquatem Stimulus neu gebildet (13). Je größer also der Stimulus zur Insulinsynthese, desto größer müßte auch der gespeicherte Betrag an Insulin sein. Der größere "Auswascheffekt" bei höherer Glucosebelastung könnte so erklärt werden. Das Verhältnis von gespeichertem zu neu synthetisiertem Insulin ist aber noch nicht sicher erwiesen (13). Offen muß die Frage bleiben, warum eine Erhöhung einer Glucosebelastung um das Doppelte (1.0 g/kg/h auf 2 g/kg/h) nicht sofort mehr gespeichertes oder neu gebildetes Insulin freisetzen kann, während eine kontinuierliche β -Pyridylcarbinol-Infusion einen raschen Anstieg und eine Dauersekretion auf erhöhtem Niveau erzielen kann (Abb. 6, 7). Vermutlich kann β -Pyridylcarbinol gerade gebildetes Insulin freisetzen (56).

Wurde β -Pyridylcarbinol während einer Fructoseinfusion injiziert, so kam es ebenfalls zu einem kurzzeitigen "peak" der Insulinkurve. Dieser lag zeitlich vor dem Anstieg der Blutglucose. Da bis jetzt ein Glucoseanstieg als Folge einer Insulinausschüttung in der Literatur nicht bekannt ist, darf man annehmen, daß β -Pyridylcarbinol den Glucose Spiegel erhöhte.

" β -Pyridylcarbinol kann Insulin freisetzen (vergleiche Abb. 12 und 13), und eine derartige Insulinausschüttung vermag in jedem akuten Experiment eine Verbesserung der Glucosetoleranz herbeizuführen. Möglicherweise kann es neu synthetisiertes Insulin zerstören und so eine verminderte Glucoseverwertung im subakuten Versuch bewirken" (56).

Eine Interpretation aller Fragen ist beim jetzigen Stand der Ergebnisse schwierig und baut sich des öfteren nur auf Spekulationen auf. Die einzelnen Stoffwechselvorgänge sind nicht nur unter sich, sondern auch mit hormoneller Regelung verzahnt. So ist es nicht verwunderlich, wenn bei geringer Änderung der Versuchsanordnung, solange der Wirkungsmechanismus der Nicotinsäure nicht erkannt ist, unterschiedliche Ergebnisse gefunden werden.

Wie die halbstündig gesammelten Urinvolumina ergaben, kam es nach der Applikation von β -Pyridylcarbinol zu einer starken Einschränkung bis z.T. vollkommenen vorübergehenden Unterbindung der Urinproduktion. Unter Berücksichtigung der stark vasodilatierenden Wirkung (9, 32) - eine Senkung des peripheren Widerstandes wurde bewiesen (8, 57) -, kam es offensichtlich kurzzeitig zu einem relativen Volumenmangel. Dazu kommt, daß bereits "bei 100 mg β -Pyridylcarbinol i.v. der pharmakologische Insult abrupt erfolgt" (9). Den Beweis lieferte eine unserer Versuchspersonen, die sieben Minuten nach i.v. Verabreichung von 100 mg Nicotinsäure einen Kreislaufkollaps erlitt. Zur Erhaltung der Isovolämie traten zur Gegenregulation "die Volumen- und Barorezeptoren in Aktion, die in das vas afferens der Nieren lokalisiert werden" (51). Weiter führte eine Verminderung, in diesem Fall relative "Verminderung des Kreislaufvolumens zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems" und letztlich zur verminderten Urinausscheidung.

Demzufolge stehen die Ergebnisse von KUCK in Widerspruch zu diesen. Er fand am Menschen eine "erhebliche Steigerung der effektiven Plasmadurchströmung, gleichzeitig stieg das Glomerulusfiltrat an. Die gesteigerte Durchblutung hält ca. 20-30 Minuten nach einer Niconacidapplikation an" (24).

Die Kaliumausscheidung erfuhr nach β -Pyridylcarbinol im Durchschnitt keine Einschränkung in der Ausscheidung. Ausgefallene Kaliummengen in den anurischen Sammelperioden wurden durch entsprechend erhöhte Kaliummengen in der nächsten Urinportion kompensiert. Dies weist auf die enorme Anpassungsfähigkeit der Niere an die Konstanterhaltung der Kaliumausscheidung, auch bei erheblicher Einschränkung der Urinproduktion, hin. "Die renale Ausscheidungskapazität kann noch als ausreichend angesehen werden, solange die täglichen Urinvolumina mehr als einen Liter betragen" (43). Daß bei den fast hypokalämischen Kaliumwerten und der jährlichen Harnzeitvolumenreduzierung nach β -Pyridylcarbinol trotzdem die gleiche durchschnittliche Kaliummenge pro Sammelperiode ausgeschieden wurde, beweist, "daß im Gegensatz zum Natrium kein so feinregulierter renaler Konservierungsmechanismus besteht" (51). Würde man den Kaliumwert von 1,5 mval/30 Minuten, der in einem Versuch nach drei anurischen Perioden gemessen wurde, als Einzelwert betrachten, so läge er, obwohl er zunächst erhöht erschien, durchaus im Normbereich, wenn man eine tägliche Kaliumausscheidung von 3-4 g zu Grunde legt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In 15 Versuchen wurde die Wirkung von β -Pyridylcarbinol bzw. Nicotinsäure auf den Blutglucosespiegel untersucht. Bei zwei Versuchen erfolgte die Injektion des Medikamentes ohne vorherige Kohlenhydratbelastung, während bei zehn Versuchspersonen das Medikament in das "steady state" der Blutglucose unter Belastung mit 0.5, 1.0 und 1.5 g Glucose/kg/h, bei zwei in das während einer Infusion mit 1.0 und 1.5 g Fructose/kg/h erfolgte. Dabei wurden Blutglucose, Seruminsulin, freie Fettsäuren, Triglyceride, Cholesterin, Serumnatrium, Serumkalium, Harnvolumen, Glucose im Urin und die Kaliumausscheidung im Urin bestimmt. Blutglucose und Seruminsulin zeigten nach Injektion von β -Pyridylcarbinol einen von der Glucosezufuhr rate direkt abhängigen Anstieg. Diese Korrelation war bei der Blutglucose enger als beim Seruminsulin. (Unter Fructosebelastung war diese Beziehung nicht sicher festzustellen.) Die freien Fettsäuren und Triglyceride fielen zu Beginn der Infusionen stark ab und hielten ohne Beeinflussung durch β -Pyridylcarbinol oder Nicotinsäure dieses Niveau bei. Der Cholesterinspiegel zeigte von Versuchsbeginn bis Versuchsende eine leicht abfallende Tendenz ohne besondere Beeinflussung durch β -Pyridylcarbinol. Das Serumnatrium bewegte sich immer im Normbereich. Das Serumkalium fiel von Infusionsbeginn bis zum Infusionsende etwa gleichmäßig ab. Nach β -Pyridylcarbinol lagen die Harnvolumina deutlich niedriger. Trotzdem war die Kaliumausscheidung nicht eingeschränkt. Auch die Glucoseausscheidung im Urin erfuhr durch β -Pyridylcarbinol keine bemerkenswerte Beeinflussung.

Tab. 2

Versuch Nr. 16, 21; Dosis: keine Glucosebelastung
Min. 60: 200 mg B-Py.c.

Vers. Nr	16	16	21
Min.	BG*	Insulin	BG
0	78,7	21	82,8
30	86,0	18	82,3
45	86,0	-	87,4
60	88,2	18,5	87,4
65	82,1	18,5	87,9
70	88,8	20,5	90,8
80	86,0	22,0	93,7
90	82,6	19,5	96,6
120	77,6	22,0	88,5
150	81,5	18,5	86,8
180	82,6	21,0	86,2

Tab. 3

Vers. Nr 14, 18; Dosis: 0.5 g Glucose/kg/h
Min. 285: 200 mg B-Py.c.

Vers. Nr.	14	18	14	18		
Min.	BG	BG	$\bar{x}^*$	Insulin	$\bar{x}^*$	
0	84,7	90,6	87,7	21	16,5	19
5	102,2	-	102,2	26	-	26
15	128,8	133,3	131,1	30	19,5	25
30	150,2	174,2	162,2	-	29,0	29
45	154,4	158,4	156,4	36	27,0	32
75	156,5	161,4	159,0	46	30,0	38
105	122,6	107,6	115,1	58	32,0	45
135	132,2	105,8	119,0	-	-	-
165	117,5	103,5	110,5	68	24,0	46
195	87,5	98,2	92,9	-	-	-
225	93,7	122,8	108,3	38	28,0	33
255	112,4	108,1	110,3	-	-	-
285	101,1	111,1	106,1	39	26,0	33
290	114,1	121,6	117,9	74	84,0	79
295	120,3	128,0	124,2	-	-	-
300	121,4	124,5	123,0	45	27,0	36
315	130,5	137,4	134,0	36	40,0	38
345	114,6	107,6	111,1	44	25,0	35
375	112,4	110,5	111,5	32	10,0	21
405	108,4	109,3	108,9	-	-	-
420	139,0	122,2	130,6	25,5	10,0	18

Tab. 3a

Versuch Nr. 11; Dosis: 0.5 g Glucose/kg/h
Min. 285: 10 ml Placebolösung

Min.	BG*	Insulin	Min.	BG*	Insulin
0	91,4	22	225	138,0	68
5	126,1	23	255	139,2	-
25	190,3	29	285	146,6	73
30	180,6	30			
45	210,7	37	290	143,1	-
75	210,7	52	295	143,1	43
105	184,6	-	300	151,7	-
135	161,9	81	315	140,3	37
165	150,5	-	345	134,1	-
195	162,5	60	375	172,7	43
			405	139,7	-
			420	134,6	54

* BG - Blutglucose

Tab. 4

Versuch Nr. 1, 2, 4, 5, 7; Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h

Min. 0 = Zeitpunkt der Injektion von 200 mg β -Py.c.

Bluglucose zu diesen Versuchen

Min.	V ₁	V ₂	V ₄	V ₅	V ₇	$\bar{x}$	σ	s
-285				81,9	89,7			
-280				144,6	128,0			
-270				196,3	194,8			
-255				215,7	232,6			
-240				206,6	214,8			
-225		89,7	93,6	-	-			
-223		112,1	-	-	-			
-220		145,4	161,3	-	-			
-215		165,5	-	-	-			
-210		206,3	240,4	184,9	182,2			
-195	104,6	377,0	290,9	-	-			
-193	154,9	-	-	-	-			
-190	195,5	-	-	-	-			
-185	193,1	-	-	-	-			
-180	216,1	341,3	343,6	168,7	157,7			
-165	257,1	-	-	-	-			
-150	290,1	367,8	374,4	175,3	153,1			
-120	293,1	188,5	335,1	174,1	116,0			
- 90	263,1	203,4	231,9	170,5	136,0			
- 60	222,5	179,9	184,0	172,3	136,5			
- 30	155,5	156,3	173,9	183,7	118,8	157,6	24,3	15,4
0	109,8	168,3	157,7	176,5	137,1	149,9	24,0	16,6
5	182,7	181,6	154,2	207,2	-	181,4	18,7	10,3
10	150,2	214,3	175,5	217,5	139,4	179,5	32,0	18,3
15	113,9	214,3	168,6	228,3	137,1	172,4	43,9	25,5
30	178,6	224,7	175,5	222,3	152,5	190,7	28,2	14,7
60	138,2	251,7	161,6	200,6	134,2	177,2	57,6	32,5
90	94,8	197,1	153,1	182,5	134,2	152,3	36,2	23,7
120	-	169,5	165,9	135,5	121,7	148,1	20,1	13,5
135	-	185,6	167,0	134,9	129,1	154,1	23,3	15,1

Infusionsbeginn von V₁ bei Min. -195

von V₂ bei Min. -225

von V₄ bei Min. -225

von V₅ bei Min. -285

von V₇ bei Min. -285

Tab. 4a

Insulin zu den Versuchen Nr. 2, 4, 5, 7;

Min.	V ₂	V ₄	V ₅	V ₇	$\bar{x}$	σ	s
-285			20	30			
-280			72	76			
-270			72	130			
-255			97	210			
-240			110	340			
-225	24	22	-	-			
-220	47	23	-	-			
-215	50	-	-	-			
-210	45	47	168	460			
-195	80	33	-	-			
-180	110	45	-	520			
-150	200	190	260	430			
-120	220	400	330	640			
- 90	350	560	235	560			
- 60	350	300	260	520			
- 30	140	400	200	490	308	142	46
0	270	400	-	540	403	110	27
5	620	700	500	-	607	82	13
10	680	700	600	430	603	106	17
15	620	370	620	450	513	109	21
30	370	250	630	470	430	139	31
60	290	230	670	580	443	187	42
90	500	400	400	590	473	79	16
120	300	410	255	595	390	134	36
135	560	250	270	640	430	173	40

Tab. 5

Versuch Nr. 15; Dosis: 1.5 g Glucose/kg/h
Min. 285: 200 mg B-Py.c.

Min.	Insulin	BG	Min.	Insulin	BG
0	20	78,0	285	510	227,4
5	32	104,3	290	500	287,9
15	82	207,6	295	-	339,5
30	110	321,9	300	460	359,8
45	130	295,0	315	580	394,5
75	150	313,7	345	520	317,0
105	220	291,7	375	860	271,9
135	360	228,5	405	-	277,4
165	360	240,6	420	600	264,8
195	-	258,2			
225	290	257,1			
255	-	234,6			

Tab. 6

Versuch Nr. 8; Dosis: 1.0 g Fructose/kg/h
Min. 285: 200 mg B-Py.c.

Min.	Insulin	BG	Min.	Insulin	BG
0	17	87,0	255	36	79,2
5	26,5	93,4	285	35	75,8
15	34,0	103,9			
30	35	107,9	290	78	78,0
45	36	107,9	295	49,5	83,7
75	33,5	98,3	300	41	86,5
105	78	83,1	315	32	83,7
135	59	78,0	345	30	79,2
165	60	75,8	375	43	82,5
195	30	80,3	405	34	82,0
225	35	82,0	420	32	78,0

Tab. 7

Versuch Nr. 17; Dosis: 1,5 g Fructose/kg/h
Min. 165: 200 mg B-Py.c.

Min.	Insulin	BG	Min.	Insulin	BG
0	10	81,2	170	94	76,0
15	85	114,6	175	-	67,2
30	-	105,8	180	78	-
45	66	97,6	195	42	73,6
75	85	99,4	225	78	74,8
105	-	97,0	255	-	75,4
135	-	84,7	285	-	81,2
165	66	67,8	300	10	78,3

Tab. 8 - Freie Fettsäuren (FFS)

Unter -0 stehen die FFS- Werte direkt vor Versuchsbeginn.

Die Werte zum Zeitpunkt 0 liegen unmittelbar vor der

B-Py.c.-Injektion, die übrigen Werte 30, 60 usw. Min. danach.

Min.	-0	0	30	60	90	120	135
Vers.Nr.							
14	0,465	0,075	0,104	-	0,098	-	0,069
18	0,462	0,059	0,086	-	0,094	-	-
2	0,314	0,384	-	-	-	0,115	-
4	0,666	0,282	-	0,171	-	-	0,255
5	0,187	0,114	0,124	0,130	-	-	0,124
7	0,745	0,069	0,069	0,069	-	-	-
10	0,762	0,107	0,104	0,113	-	-	0,122
15	0,509	0,155	0,106	-	-	-	0,133
13	0,670	0,119	0,074	-	0,052	-	0,074
8	0,340	0,170	0,142	0,142	0,113	-	0,113
17	0,690	0,125	0,216	-	0,300	-	0,118
$\bar{x}$	0,525 (n=11)	0,151 (n=11)	0,116 (n=9)	0,125 (n=5)	0,131 (n=5)	0,115 (n=1)	0,135 (n=8)

Tab. 9 - Triglyceride

Die Zeitangaben eintreffen denen
aus Tab. 8.

Min.	-0	0	30	60	90	135
Vers.Nr.						
14	163,5	81,7	81,7	-	70,0	66,0
18	38,7	28,6	33,0	-	30,1	-
7	124,7	93,1	94,5	94,5	-	90,2
10	73,1	34,4	37,2	34,4	94,5	35,9
15	91,9	65,4	59,7	-	68,8	69,7
13	92,7	71,8	68,8	-	59,2	53,1
8	93,1	63,7	64,5	65,9	70,3	74,6
17	83,1	63,1	70,2	-	71,8	84,6
$\bar{x}$	95,1 (n=8)	63,2 (n=8)	63,7 (n=8)	64,9 (n=3)	66,4 (n=7)	67,9 (n=7)

Tab. 10 - Cholesterin

Vers.Nr. 16, 21 - keine Glucose- oder Fructosebelastung

Min.	0	60*	70	90	180
Vers.Nr.					
16	140	-	145	140	130
21	160	155	155	150	135

Vers.Nr. 14, 18 - Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h

Min.	0	135	285*	315	375
Vers.Nr.					
14	230	210	220	220	195
18	135	140	110	120	95

Vers.Nr. 2 - Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h

Min.	0	225*	245
	175	170	160

Vers.Nr. 15 - Dosis: 1.5 g Glucose/kg/h

Min. 285: β -Py.c.-Injektion

Min.	0	30	135	290	375	420
	190	165	170	170	175	160

* = Zeitpunkt der β -Py.c.-Injektion

Tab. 11 - Serumkalium

Vers.Nr. 14, 18 - Dosis: 0.5 g Glucose/kg/h

Vers.Nr. 2, 4, 7- Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h

Vers.Nr. 15 - Dosis: 1.5 g Glucose/kg/h

-0 = Zeitpunkt des Infusionsbeginns

0 = Zeitpunkt der Injektion von β -Py.c.

Vers.Nr.

14	4,75	4,00	-	-	-	3,8
18	4,20	3,80	-	-	-	
2	4,30	3,90	-	3,7	3,7	-
4	3,90	3,55	3,9	-	-	3,2
7	4,75	3,70	-	3,7	-	-
15	4,80	4,60	-	-	-	-
$\bar{x}$	(n=6)	(n=6)	(n=2)	(n=2)	(n=1)	(n=3)

Tab. 11a - Serumnatrium

Vers Nr. 16, 21: keine Glucose- oder
Fructosebelastung

Min. 60: 200 mg β -Py.c.

Vers.Nr. 16	Min.	60	70	180	
	mval/l	145	143	143	
Vers.Nr. 21	Min.	0	60	70	180
	mval/l	138	139	141	141

Vers.Nr. 18 - Dosis: 0.5 g Glucose /kg/h

Min. 285: 200 mg β -Py.c.

Min.	0	135	285	345	420
mval/l	142	143	138	142	138

Vers.Nr. 15 - Dosis: 1.5 g Glucose/kg/h

Min. 285: 200 mg β -Py.c.

Min.	0	30	135	285	315
mval/l	143	142	144	146	146

Tab. 12 - Urinvolumen

Vers.Nr. 14, 18, 11, 19 - Dosis: 0.5 g Glucose/kg/h

Vers.Nr. 14 und 18: Min. 285 200 mg B-Py.c.

Vers.Nr. 11 : Min. 285 10 ml Placebolösung

Vers.Nr. 19: nur 0.5 g Glucose/kg/h

Min.	V ₁₈	V ₁₄	V ₁₁	V ₁₉
0	120	0	-	230
30	35	40	0	300
60	150	25	40	130
90	200	50	85	305
120	185	105	360	330
150	135	95	305	387
180	130	140	235	110
210	170	180	145	140
240	130	235	155	305
270	220	250	175	124
300	130	110	150	162
330	10	20	150	204
360	10	40	250	285
390	15	90	200	
420	70	110	215	

Tab. 13 - Urinvolumen

Vers.Nr. 1, 2, 4, 5, 7 - Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h

Vers.Nr. 1: 200 mg B-Py.c. bei Min. 195

Vers.Nr. 2, 4: 200 mg B-Py.c. bei Min. 225

Vers.Nr. 5, 7: 200 mg B-Py.c. bei Min. 285

Min.	V ₁	V ₂	V ₄	V ₅	V ₇
0	-	0	-	250	155
30	200	0	315	335	195
60	500	250	458	480	475
90	550	420	560	700	260
120	350	460	335	475	395
150	280	510	445	495	415
180	270	560	470	445	515
210	235	500	445	435	465
240	30	0	330	370	330
270	30	0	45	300	555
300		430	197	0	627
330		0	500	5	110
360		50	550	255	372
390				0	550
420				420	515

Tab. 14 - Urinvolumen

Vers.Nr. 15, 20 - Dosis 1.5 g Glucose/kg/h
200 mg B-Py.c. bei Min. 285
Vers.Nr. 20: nur 1.5 g Glucose/kg/h

Min.	V ₁₅	V ₂₀	Min.	V ₁₅	V ₂₀
0	-	30	240	460	530
30	-	220	270	570	480
60	310	110	300	450	500
90	840	460	330	215	420
120	860	560	360	210	540
150	700	565	390	530	
180	640	485	420	840	
210	650	480			

Tab. 15 - Urinvolumen

Vers.Nr. 8, 17 - Dosis: Vers.Nr. 8
1.0 g Fructose/kg/h
Min. 285: 200 mg B-Py.e.
- Dosis: Vers.Nr. 17
1.5 g Glucose/kg/h
Min. 165: 200 mg B-Py.c.

Min.	V ₈	V ₁₇
0	55	-
30	180	205
60	0	390
90	280	715
120	555	610
150	580	705
180	690	490
210	600	525
240	350	630
270	380	650
300	280	500
330	205	
360	515	
390	435	
420	330	

Tab. 16 Urinzucker (in mg)

Vers.Nr. 3 - Dosis: 1.0 g Glucose/kg

Min. 225 bis 285: Infusion

von 1000 mg B-Py.c.

Min.			
0	-	210	111
30	466	240	76
60	3492	270	-
90	2461	300	-
120	1648	330	-
150	782	360	3515
180	79		

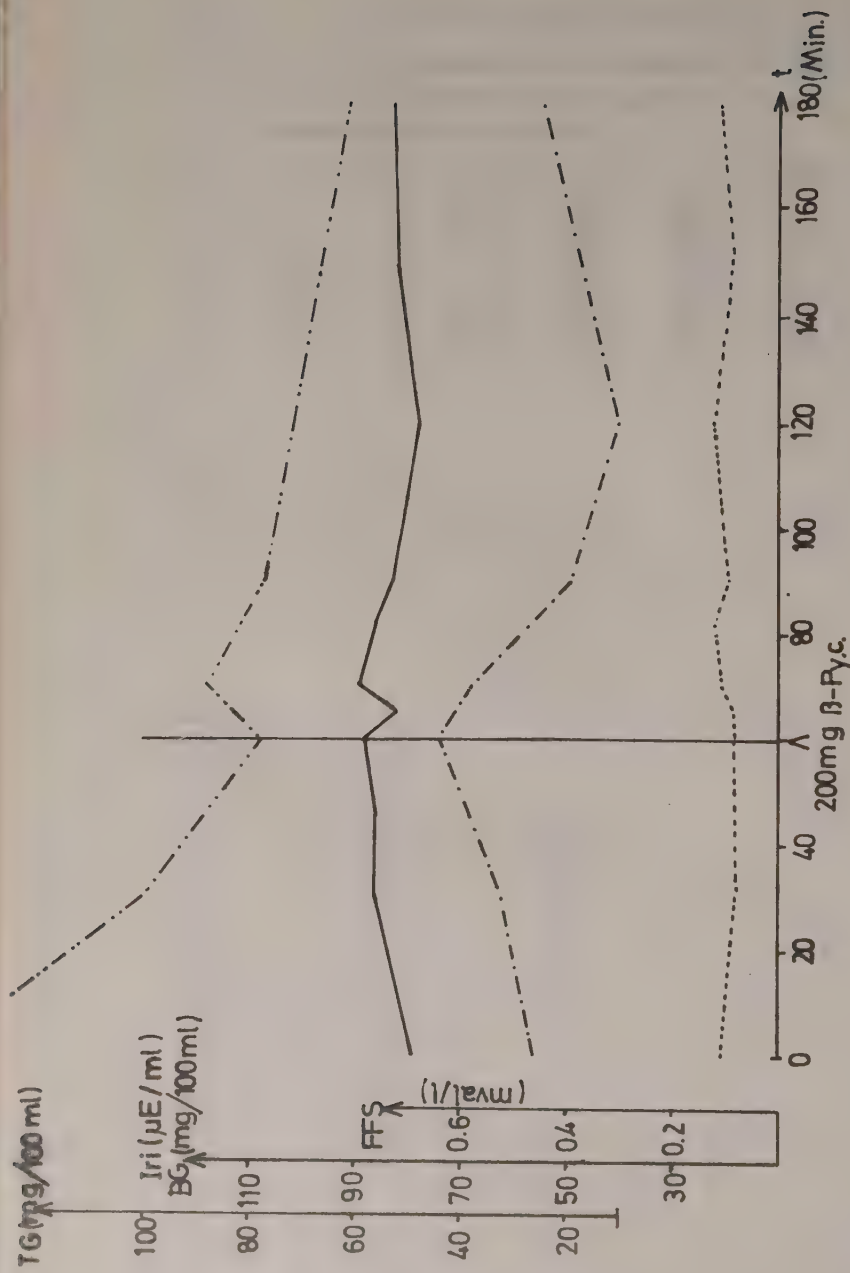


Abb. 1 - Versuch Nr. 16. Eine Infusion von 200 mg β -Hydroxylcarbinol (β -H.C.) bei nicht essender Versuchsperson nach 60 Minuten Beobachtungszeit. Versuc. seruu. nach 180 Minuten.

In allen Abbildungen gilt:

- Glucose (G) ———
- Insulin (Iri) ———
- Prote. Fettsäuren (FFS) - - - - -
- Triglyceride (TG) ·····

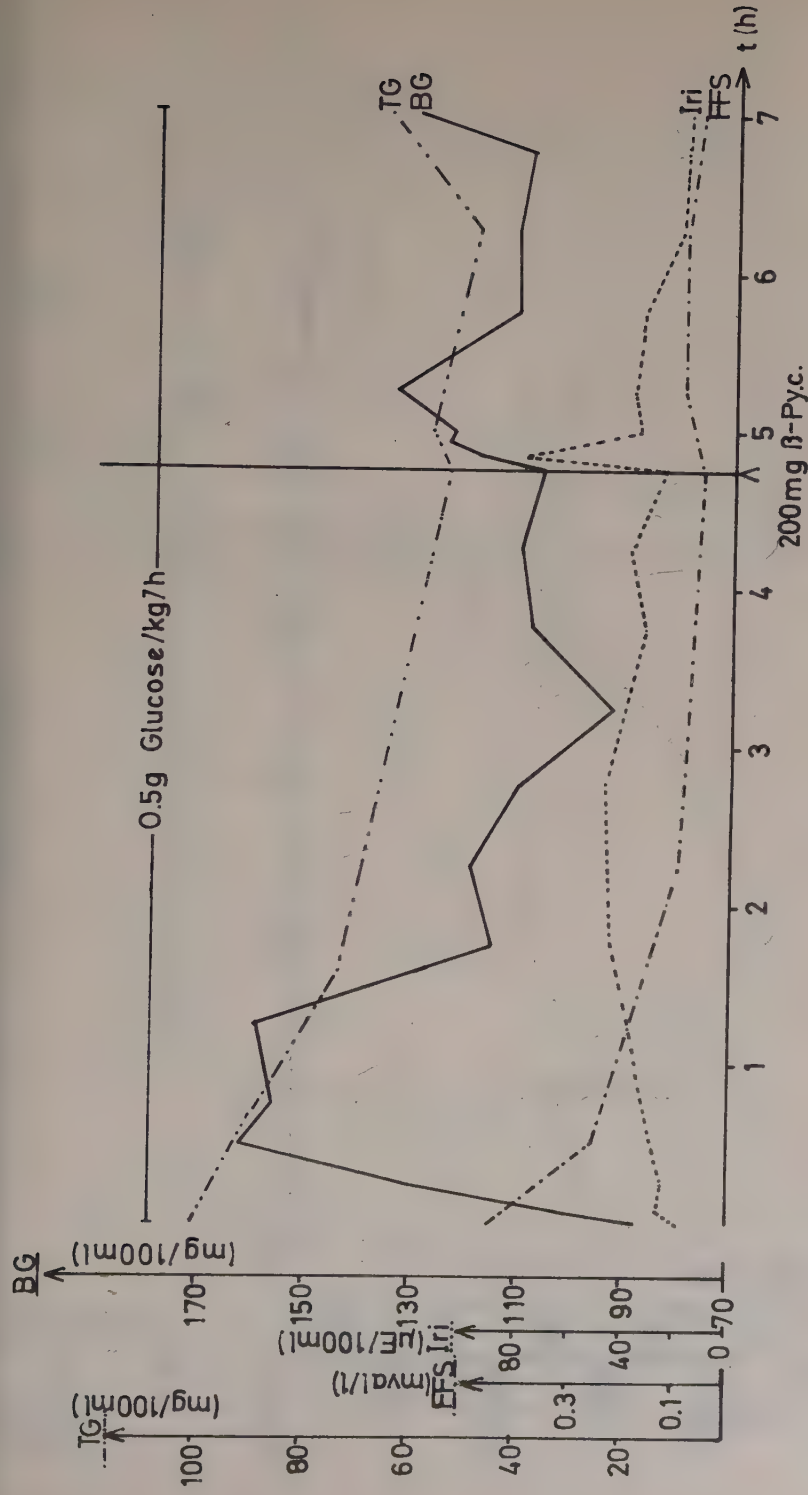


Abb. 2 - Versuch Nr. 14, 18. Dosis: 0.5 g Glucose/kg/h. Minute 285: 200 mg β -Py.c.
 Blutglucose-, Insulinkurve - Mittelwertkurven aus beiden Versuchen.
 Freie Fettsäuren und Triglyceride aus Versuch Nr. 18.

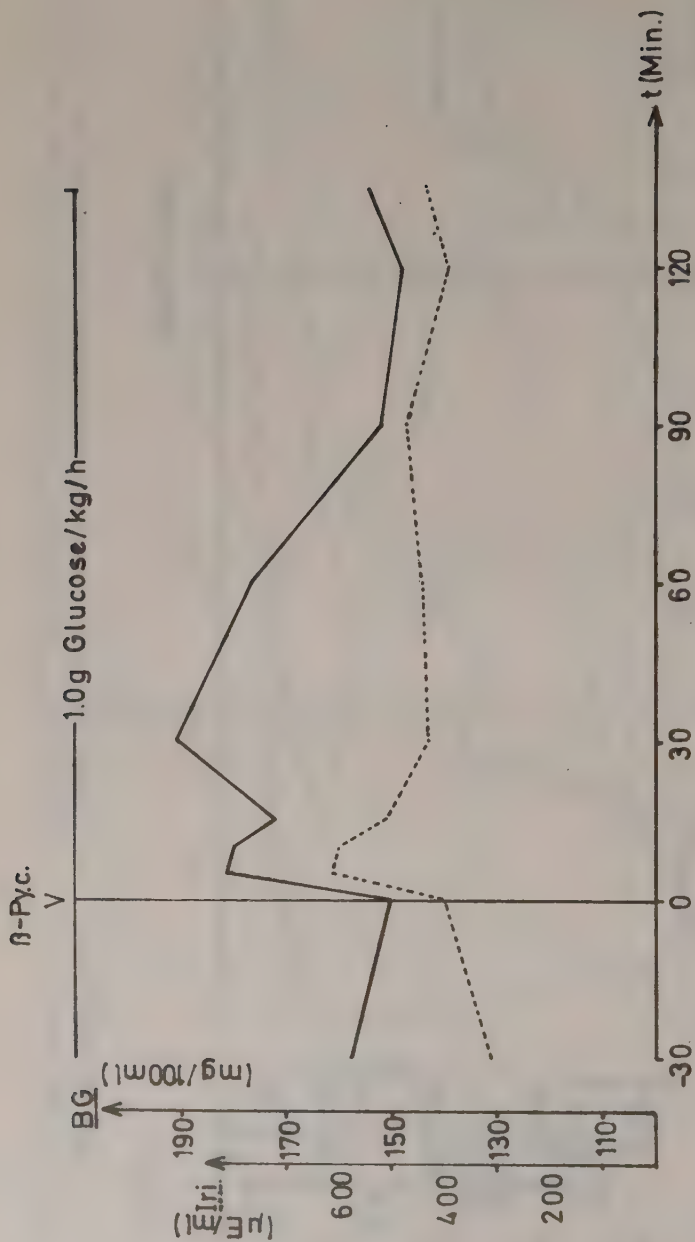
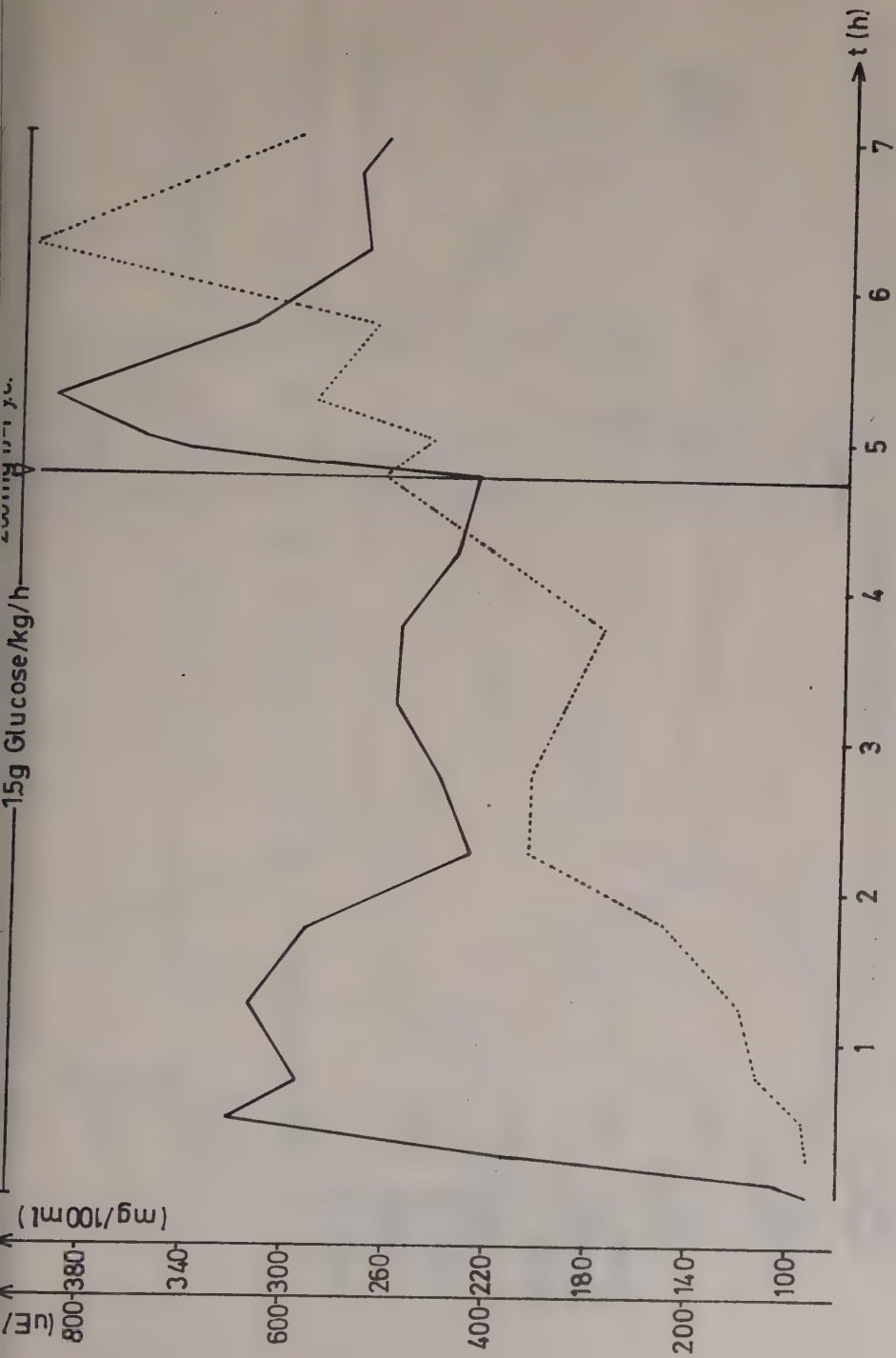


Abb. 3 - Versuch Nr. 1, 2, 4, 5, 7. Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h - 200 mg β -Pyridyl-carbinol zum Zeitpunkt 0. Mittelwertskurven.



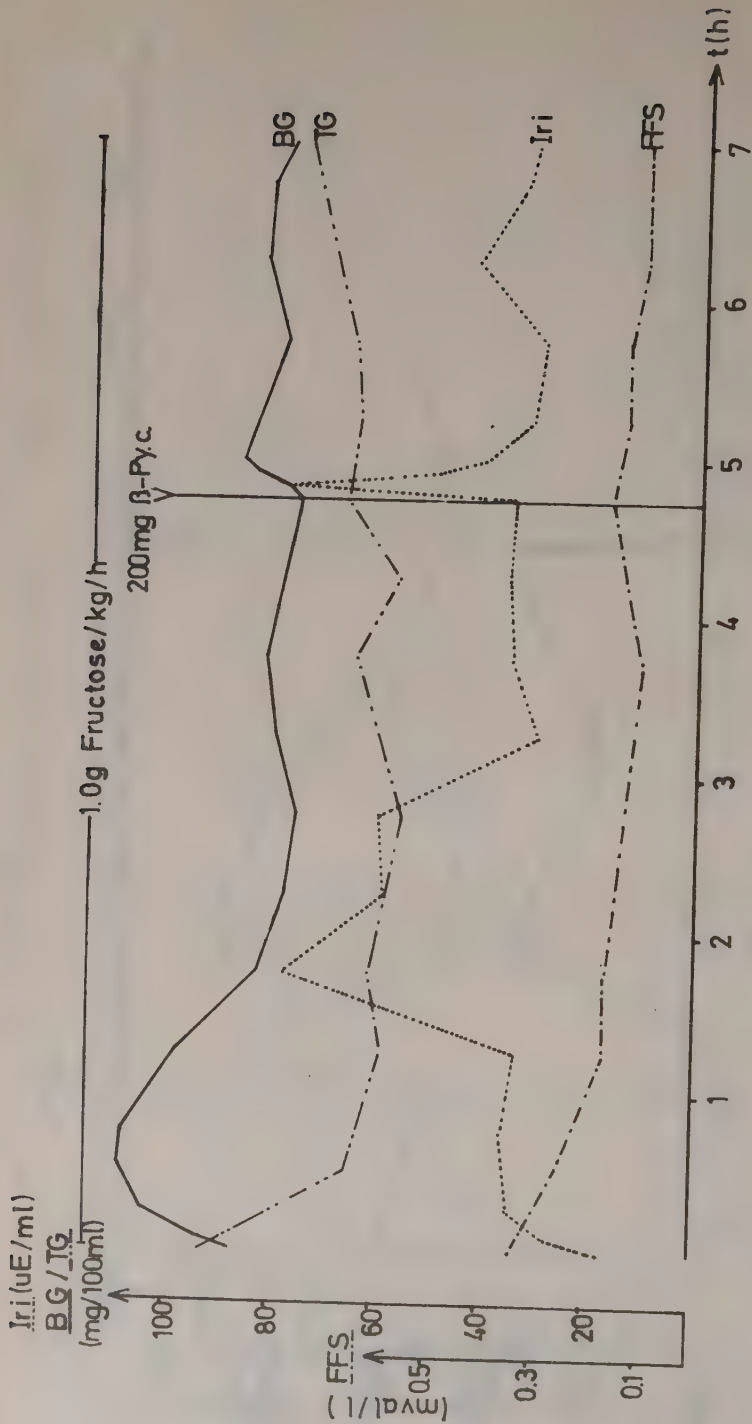


Abb. 5 - Versuch Nr. 8. Dosis: 1.0 g Fructose/kg/h. Minute 245: 200 mg β -Py.c. i.v.

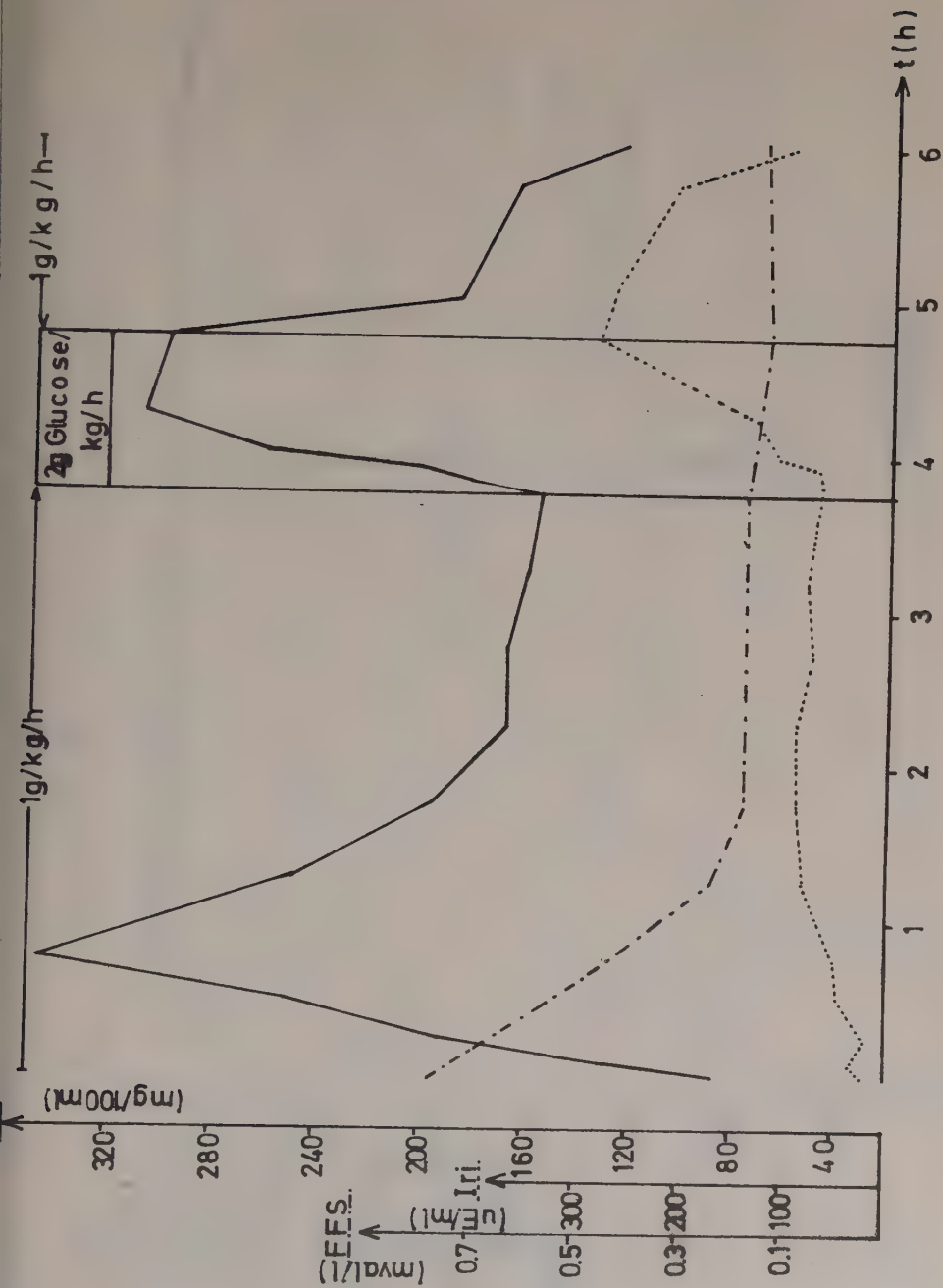


Abb. 6 - Versuch Nr. 6. Dosis: $1.0 \text{ g Glucose/kg/h}$. Von Minute 225 bis 285 2 g Glucose pro kg und Stunde. Kein Medikament.

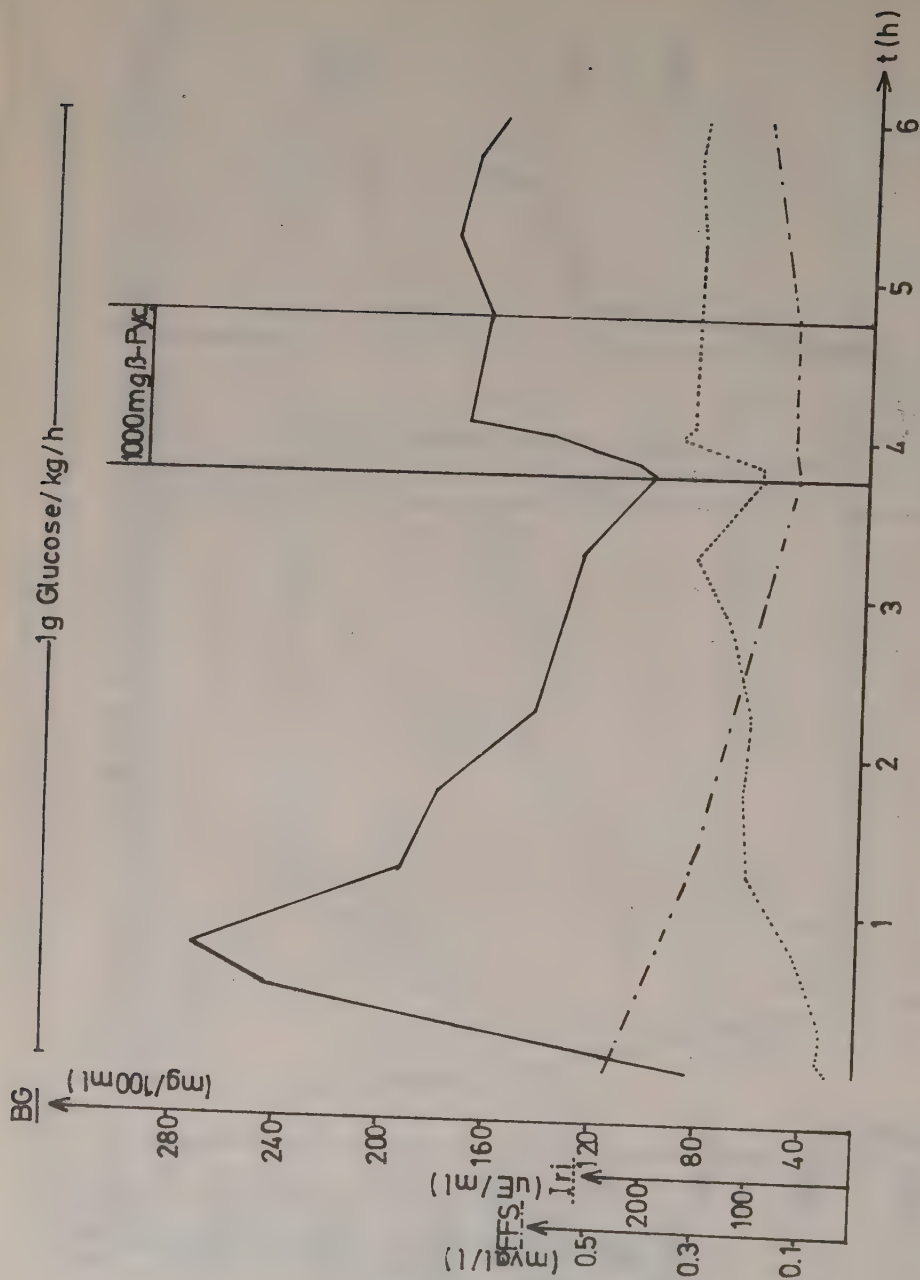


Abb. 7 - Versuch Nr. 3. Dosis: $1.0 \text{ g Glucose/kg/h}$ - Kortikosteroid-Infusion von Min. 225 bis 265.

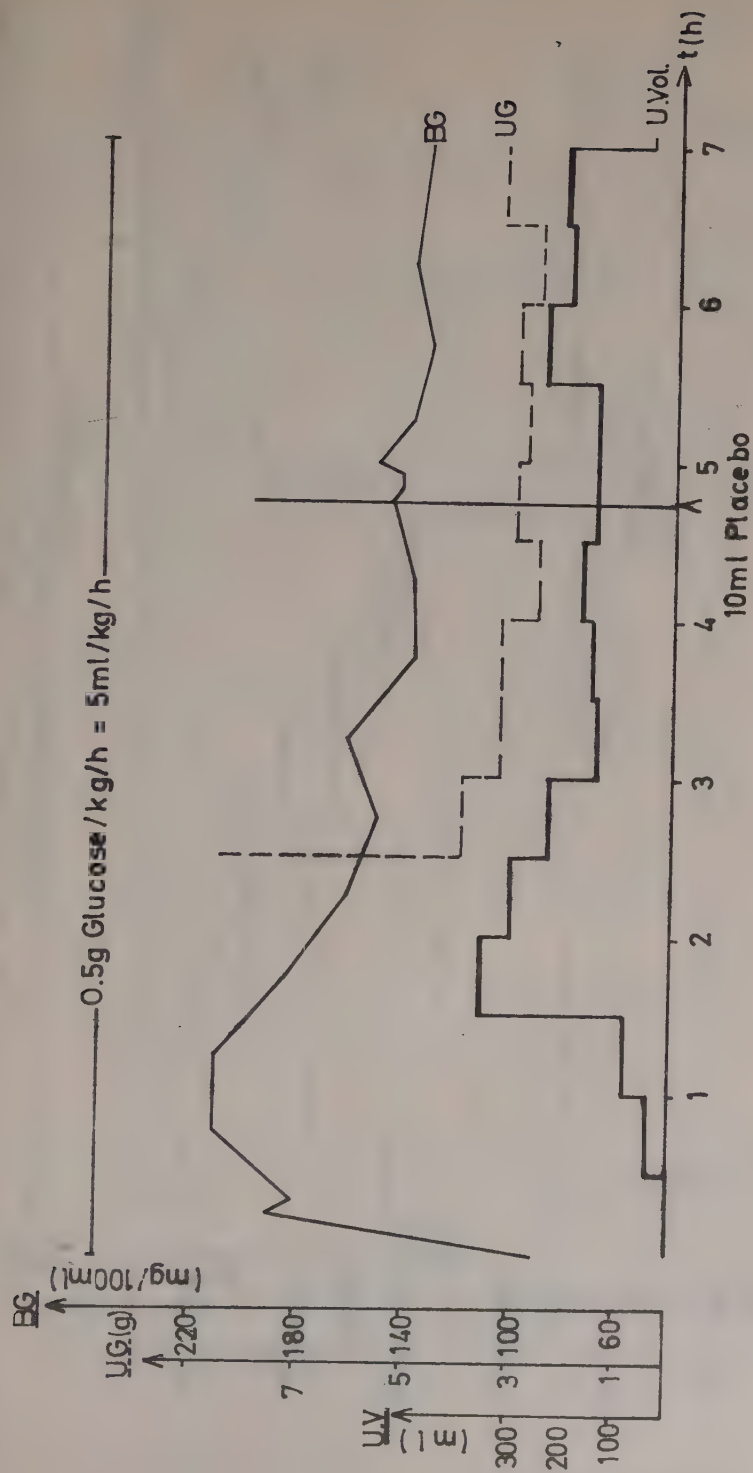


Abb. 8 - Versuch Nr. 8 - Placeboversuch. Dosis: $0.5\text{ g Glucose/kg/h}$.
 Für die Parameter im Urin gilt: Urinvolumen (UV) ———
 Uringlucose (UG) - - - - - Urinkalium (UK) -o-o-o-o-

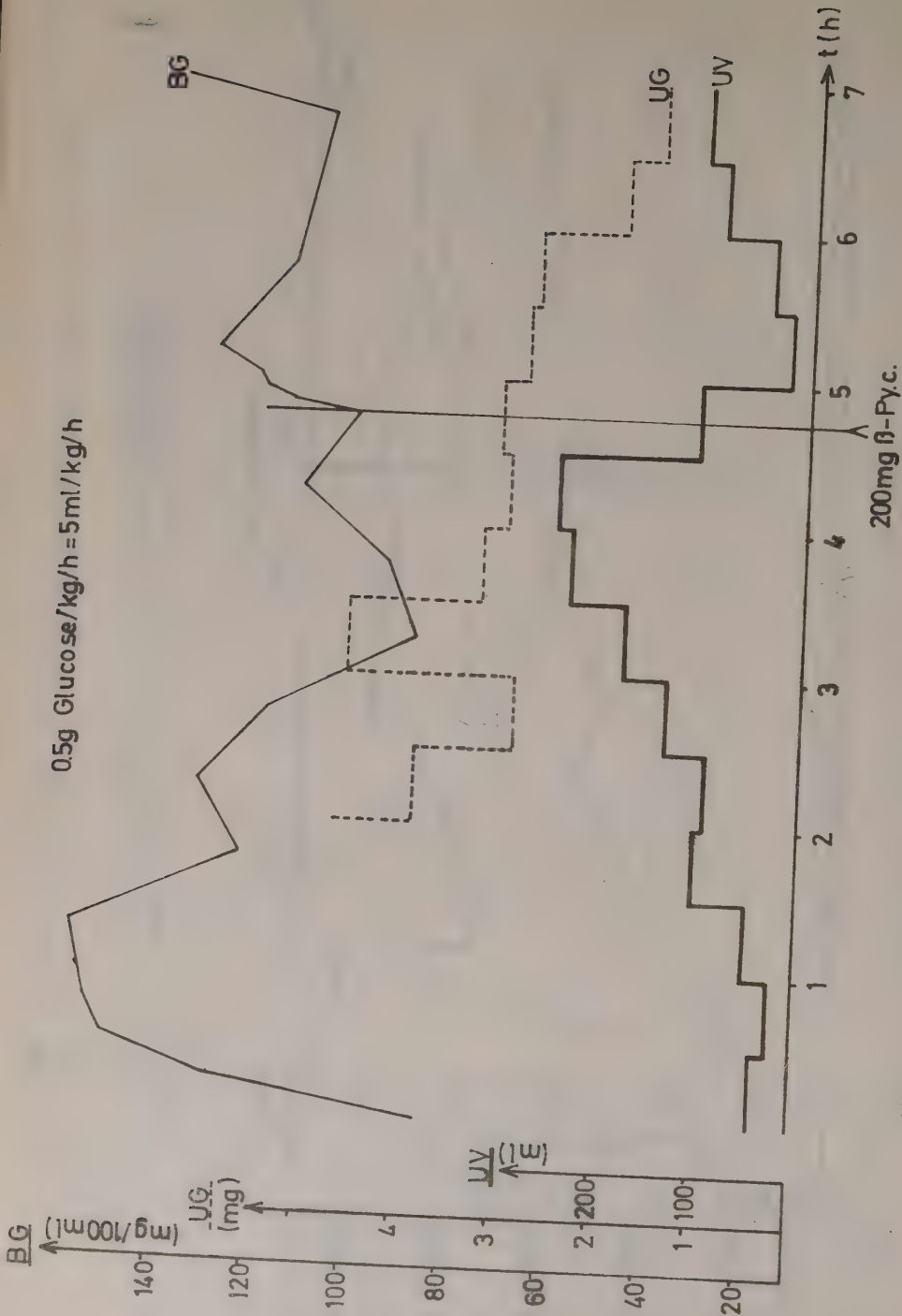


Abb. 5 - Versuch Nr. 14. Dosis: 0.5 g Glucose/kg/h - 200 mg β -Pyc. zu Min. 285.

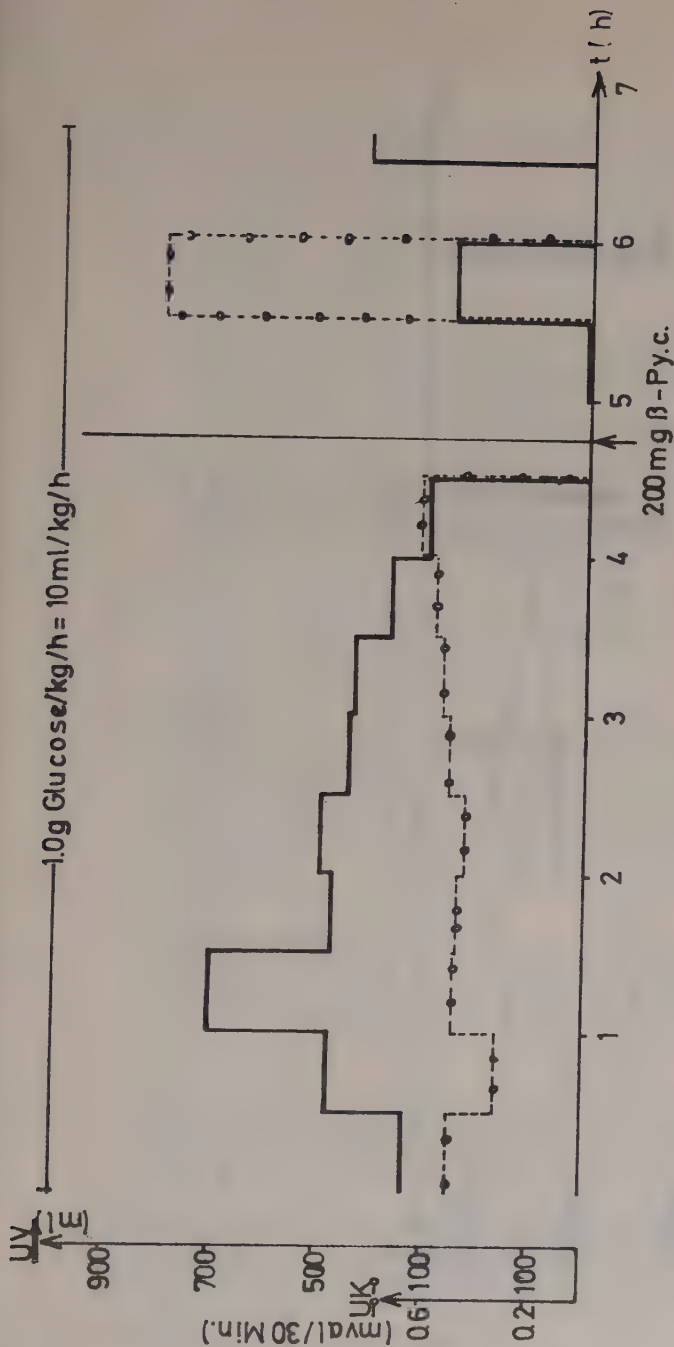


Abb. 10 - Versuch Nr. 5. Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h - m. m. m. 215 200 . 2- β -c.

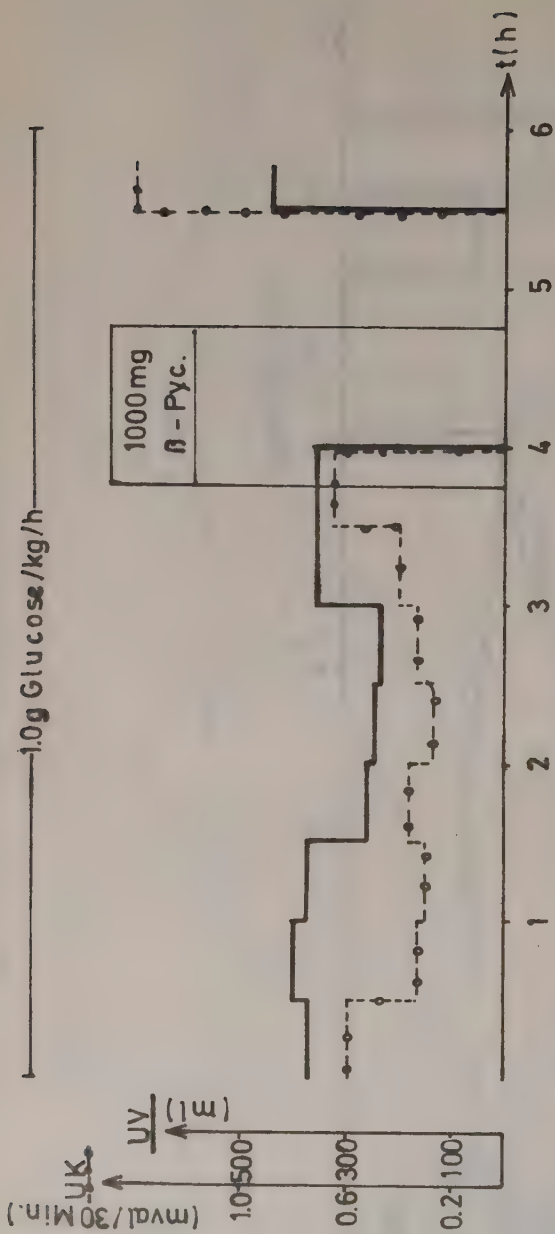


Abb. 11 - Versuch Nr. 3. Dosis: 1.0 g Glucose/kg/h. Von Min. 225 bis 285 kontinuierliche Infusion von 1000 μ g β -Pyridylcarbinol.

L I T E R A T U R

1. ALTSCHUL, R., HOFFER, A., STEPHEN, J. D.:
Influence of nicotinic acid on serum cholesterol
in man.
Arch. Biochem.: 54, 638 (1955)
2. AMMON, H. P. T., ESTLER, C.-J.:
Einfluß von Nicotinsäure auf den glycolytischen
Kohlenhydratstoffwechsel der Leber.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.
exp. Path.: 257, 6 (1967)
3. AMMON, H. P. T., ESTLER, C.-J.:
Der Einfluß der Lipolysehemmung durch Nicotin-
säure auf den glycolytischen Kohlenhydratabbau
in der Leber und Skelettmuskulatur.
Medizin u. Ernährung: 8, 161 (1969)
4. BELLE, M., HALPERN, M. M.:
Oral nicotinic acid for hyperlipemia - with
emphasis on side effects.
Amer. J. Cardiol.: 2, 449 (1958)
5. BERA, N.:
Effects of niacin and nicotinamide on blood sugar.
Amer. J. Physiol.: 175, 296 (1953)
6. BERGE, K. G., ACHOR, R. W. P., CHRISTENSEN, N. A.,
MASON, H. L., BARKER, N. W.:
Hypercholesteremia and nicotinic acid. A long
term study.
Amer. J. Med.: 31, 24 (1961)
7. BERGE, K. G., MOLNAR, G. D.:
Effects of nicotinic acid on clinical aspects of
carbohydrate metabolism. In: Niacin in vascular
disorders and hyperlipemia.
R. Altschul, Hrsg., S. 136. Thomas Springfield,
III. (1964)
8. BROGHAMMER, H.:
Diagnostik und Therapie peripherer Durchblutungs-
störungen unter besonderer Berücksichtigung der
Wirkung von β -Pyridylcarbinol.
Med. Welt: 18, 1091 (1967)
9. BROGHAMMER, H., GUCKENBLEHL, W.:
Messungen einiger Kreislaufparameter und der Muskel-
durchblutung am Unterschenkel bei Durchblutungsge-
störten nach i.v. Infusion von β -Pyridylcarbinol
(Ronicol).
Med. Klinik: 63, 797 (1968)

10. BÜBER, V., FELBER, J.-P., VANOTTI, A.:
Verbesserung der oralen Glucosetoleranz durch
akute medikamentöse Verminderung der freien Fett-
säuren im Plasma.
Schweiz.med.Wschr.: 98, 711 (1968)
11. CARLSON, L.A., ORÖ, L.:
Acute effect of a sustained release pyridyl
carbinol preparation, ronicol retard^R, on plasma
free fatty acids.
Acta med.scand.: 186, 337 (1969)
12. CRISTENSEN, N.A., ACHOR, R.W.P., BERGE, K.G., MASON, H.L.:
Hypercholesteremia: Effects of treatment with nicotinic
acid for three to seven years.
Dis.Chest.: 4, 411 (1964)
13. CURRY, L.D., BENNET, L.L., GRODSKY, G.M.:
Dynamics of insulin secretion by the perfused
rat pancreases.
Endocr.: 83, 572 (1968)
14. DIGIANTI, A., CHIAVARO, A., GIORDANO, G., VERDE, A.M.,
ANGRISANI, P.:
Übers.: Verlauf der Farbstoffkurve unter der Wirkung
von Nicotinsäure.
Mitteilung beim 15. Nationalen Kongreß der Soc.
Italiana di Fisiologia, Catania, 25.-28. Sept. 1963
15. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum
und Gewebe. I. Mitteilung - Prinzip, Durchführung
und Besprechung der Methode.
Klin.Wschr.: 44, 262 (1966)
16. EGGSTEIN, M.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutplasma
und Gewebe. II. Mitteilung - Zuverlässigkeit der
Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normal-
werte für Triglyceride im menschlichen Blut.
Klin.Wschr.: 44, 267 (1966)
17. GAUT, Z.N., TAYLOR, W.J.R.:
Effect of large doses of nicotiny alcohol on serum
lipid levels and carbohydrate tolerance.
J.clin.Pharmacol.: 8, 370 (1968)
18. GURIAN, H., ADLERSBERG, D.:
The effect of large doses of nicotinic acid on
circulating lipids and carbohydrate tolerance.
Amer.J.Med.Sci.: 237, 12 (1959)

19. HALES, C.N., RANDLE, F.J.:
Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate.
Biochem.J.: 88, 137 (1963)
20. HALLER, H.D., STRAUZENBERG, S.E.:
Zur Frage der Wirksamkeit der Nicotinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
Z.ges.inn.Med.: 12, 954 (1957)
21. IMHOF, P., IMHOF, M., EICHENBERGER, E., LAUENER, H.:
Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung von Nicotinsäure.
Schweiz.med.Wschr.: 89, 736 (1959)
22. IRIE, M., SAKUMA, M., TSUSHIMA, T., SHIZUMA, K., NAKAO, K.:
Effect of nicotinic acid administration on plasma growth hormone concentration.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.: 126, 708 (1967)
23. IRIE, M., TSUSHIMA, T., SAKUMA, M.:
Effect of nicotinic acid administration on plasma HCG, FFA and glucose in obese and hypopituitary patients.
Metabolism: 19, 972 (1970)
24. KUCK, H.:
Steigerung der Nierendurchblutung unter Nicotinsäureeinwirkung.
Med.Klinik: 49, 371 (1954)
25. LAMMERS, W., SIDERIUS, P., GAARENSTROOM, J.H.:
The effect of nicotinic acid on the blood-sugar level.
Acta Physiol.Pharmacol.Neerl.: 1, 193 (1950)
26. LEE, E., ELLIS, R.M., SIGAL, M.V., Jr.:
Some insulin-like effects of nicotinic acid observed with isolated rat epididymal adipose tissue.
Biochim.biophys.Acta: 49, 408 (1961)
27. LEINWEBER, W., SCHMITT, G., BECKER, H., BÖHLE, E.:
Die kombinierte Wirkung von Nicotinsäure und Tolbutamid auf den Fett- und Kohlenhydrathaushalt.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.: 75, 878 (1969)
28. MAHL, M., LANGE, K.:
A long term study of the effect of nicotinic acid medication on hypercholesteremia.
Amer.Med.Sci.: 246, 673 (1963)

29. MIETTINEN, T.A., TASKINEN, M.-R., PELKONEN, R.,
NIKKILÄ, E.A.:
Glucose tolerance and plasma insulin in man during
acute and chronic administration of nicotinic acid.
Acta med.scand.: 186, 247 (1969)
30. MIRSKY, A., PERISUTTI, G., DIENGOTT, P.:
The hypoglycemic and insulinase inhibitory action
of l-tryptophan.
Endocr.: 59, 369 (1956)
31. MIRSKY, A., PERISUTTI, G., JINKS, R.:
The hypoglycemic action of metabolic derivatives of
l-tryptophan by mouth.
Endocr.: 60, 318 (1957)
32. NEIKES, K.:
Nicotinsäure in der Behandlung von Gefäßerkrankungen.
Med.Welt: 38, 1977 (1960)
33. PARSONS, W.P.:
The effect of nicotinic acid on serum lipid.
Amer.J.clin.Nutr.: 8, 471 (1960)
34. PARSONS, W.P.:
Treatment of hypercholesteremia by nicotinic acid.
Arch.intern.Med.: 107, 639 (1961)
35. PARSONS, W.P.:
Studies of nicotinic acid use in hypercholesteremia.
Arch.intern.Med.: 107, 653 (1961)
36. PEREIRA, J.N.:
The plasma free fatty acid rebound induced by
nicotinic acid.
J.Lipid Res.: 8, 239 (1967)
37. PEREIRA, J.N.:
The biphasic effect of nicotinic acid on plasma
free fatty acid levels.
Life Sci.: 10, 1 (1971)
38. PINTER, E.J., PATTEE, C.J.:
Biphasic nature of blood glucose and free fatty acid
changes following intravenous nicotinic acid in man.
J.clin.Endocr.: 27, 440 (1967)
39. POSITANO, G., RUGGIERI, G.:
Azione dell'acido nicotinico sulla circolazione renale.
Soc.ital.Biol.sper.: 17, 333 (1942)

40. RAAFLAUB, J.:
Zur Pharmakokinetik von Ronicol retard.
Med. Pharmacol. exp.: 16, 393 (1960)
41. RAAFLAUB, J.:
Zur Umwandlung von β -Pyridylcarbinol in Nicotinsäure im tierischen Organismus.
Experientia: 22, 258 (1966)
42. RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N., NEWSHOLM, E.A.:
The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet: 1, 785 (1963)
43. RIECKER, G.:
Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels bei Nierenkrankheiten.
In: Hdb. d. inn. Med., Bd. VIII/1, 5. Auflage,
Springer, Berlin.
44. DE RITTER, E.:
Evaluation of nicotinic alcohol timespan tablets in humans by urinary test.
Drug Standards: 28, 33 (1960)
45. ROOT, M.A., ASMORE, J.:
The hypoglycemic activity of nicotinic acid in rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
u. Pharmacol.: 248, 117 (1964)
46. ROSSENBECK, H.G., BÖHLE, E.:
Über Änderungen des Insulinbedarfs bei Diabetikern unter der Behandlung mit β -Pyridylcarbinol.
Med. Welt: 16, 860 (1966)
47. SCHMIDT, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist (Berl.): 4, 554 (1963)
48. SCHMIDT, F.H.:
Zur Methode der enzymatischen Neutralfett-Bestimmung in biologischem Material.
Z. klin. Biochem.: 6, 156 (1968)
49. SCHÖN, H., ZELLER, W., HENNING, N.:
Behandlung der endogenen Hyperlipoproteidämie mit β -Pyridylcarbinol.
Klin. Wschr.: 41, 1108 (1963)

50. SCHREIBER, F.-K.:
Zur Frage der Nicotinsäure-Nebenwirkungen.
Klin.Wschr.: 42, 1070 (1964)
51. SIEGENTHALER, W.:
Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Klinische
Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1970
52. SVEDMYR, N.:
Metabolic and circulatory effects in man of nicotinic
acid and an ester of nicotinic acid.
Acta pharmacol.et toxicol.: 25, suppl. 4 (1967)
53. TROUT, D.L., ESTES, E.H., Jr., FRIEDBERG, S.J.:
Titration of free fatty acids of plasma: a study
of current methods and a new modification.
J.Lipid Res.: 1, 199 (1960)
54. ZÖLLNER, N., GUDENZI, M.:
Behandlung der Hypercholesterinämie mit β -Pyridyl-
carbinol. I. Biochemie und klinische Ergebnisse.
Med.Klinik: 61, 1996 (1966)
55. ZÖLLNER, N., GUDENZI, M.:
Behandlung der Hypercholesterinämie mit β -Pyridyl-
carbinol. II. Nebenwirkungen und Diskussion.
Med.Klin.: 61, 2036 (1966)
56. ZÖLLNER, N., MARSHALL, M.:
Effect of β -Pyridylcarbinol on plasma insulin in man.
In: Metabolic effects of nicotinic acid and its
derivates. Edited by K.F. Grey and L.A. Carlson.
Hans Huber Publishers, Bern-Stuttgart-Viena 1971
57. ZICKGRAF, H.:
Über die Kreislaufwirkung des β -Pyridylcarbinols.
Z.klin.Med.: 148, 25 (1951)
58. UNGER, H.:
Ist Insulin in der Behandlung des Diabetes mellitus
ersetzbar?
Z.ges.inn.Med.: 12, 73 (1957)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.
N.Zöllner für die freundliche Überlassung
des Themas. Für die Unterstützung meiner
Arbeit bin ich auch Herrn Dr.M.Marshall,
Herrn Kuchlbauer und Herrn Brömerhoff zu
großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 27. August 1943 wurde ich als drittes Kind der Eheleute Georg und Anna Schrauder, geb. Sauer in Bamberg geboren. Von 1949 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Hirschaid und wechselte dann auf das Neue Gymnasium in Bamberg über, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1965 begann ich an der Universität Erlangen das Medizinstudium. Nach fünf Semestern absolvierte ich dort die Ärztliche Vorprüfung. Mein Studium setzte ich dann nach je einem klinischen Semester in Erlangen und Wien an der Universität München fort. Dort legte ich im Februar 1971 die ärztliche Prüfung ab. Zur Zeit leiste ich meine Medizinalassistentenzeit ab, die im Juni 1972 endet.

